

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1939 — N° 7

LE
TRAITEMENT
DU
KALA-AZAR

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 1939

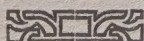
par

BISQUERRA Emile-Denis

NÉ A MAC-MAHON, LE 18 DÉCEMBRE 1911

JURY

MM. LEBON, <i>Professeur de clinique thérapeutique médicale</i>	Président
PINOY, <i>Professeur de bactériologie</i>	Juges
SENEVET, <i>Professeur de parasitologie et de zoologie médicale</i>	
BENHAMOU, <i>Professeur d'hygiène, d'hydrolo- gie et de climatologie</i>	



UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1939 — N° 7

LE
TRAITEMENT
DU
KALA-AZAR

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 1939

par

BISQUERRA Emile-Denis

NÉ A MAC-MAHON, LE 18 DÉCEMBRE 1911

JURY

MM. LEBON, <i>Professeur de clinique thérapeutique médicale</i>	Président
PINOY, <i>Professeur de bactériologie</i>	Juges
SENEVET, <i>Professeur de parasitologie et de zoologie médicale</i>	
BENHAMOU, <i>Professeur d'hygiène, d'hydrolo- gie et de climatologie</i>	



UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBLANC (*, **, I. *).
Doyen honoraire	HERAIL (*, I. *).
Assesseur	COSTANTINI (O. *, **, I. *).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. *, **, I. *).
Clinique gynécologique	CABANES (*, **, I. *).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. *, **, I. *).
Botanique et matière médicale	FOURMENT ((I. *, **, O. *).
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. *).
Médecine légale	GIRAUD (O. *, **, I. *).
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. *, **, I. *).
Anatomie	LEBLANC (*, **, I. *).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. *, **, I. *).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (*, **, I. *).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (*, A. *).
Pharmacie	MUSSO (*, I. *).
Bactériologie	PINOY (*, I. *).
Clinique psychiatrique	POROT (I. *).
Physique médicale	PORTES (*, **, I. *).
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. *).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (*, **, I. *).
Parasitologie et zoologie médicale	SEVENET (*, I. *).
Physiologie	TOURNADE (O. *, **, I. *).
Hygiène, hydrologie et climatologie	BENHAMOU (*, **, A. *).
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie	WUNDSCHENDORFF (I. *).
Clinique ophtalmologique	TOULANT (*, **, I. *).
Histologie Embryologie	BENOIT (A. *).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, **, I. *). MM. HERAIL (*, I. *).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. HOUEL (*, **, I. *), agrégé perpennisé (Obstétrique). M. RIBET (*, I. *), agrégé perpennisé (Anatomie).

CHARGÉ DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie M. ABOULKER (*, **, A. *).

AGREGES

Médecine	MM. N...
Histologie	N...
Chirurgie	N...
Accouchements	N...
Médecine	LACROIX (A. *).
Chirurgie	MOGGI (*, A. *).
Anatomie pathologie	SABADINI.
Anatomie	N...
Chimie médicale	N...
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Physiologie	ROQUES (A. *).
Pharmacie	N...
	MONNET.

AGREGÉ LIBRE

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. *).
	FERRARI (I. *).

NOTA. — La faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

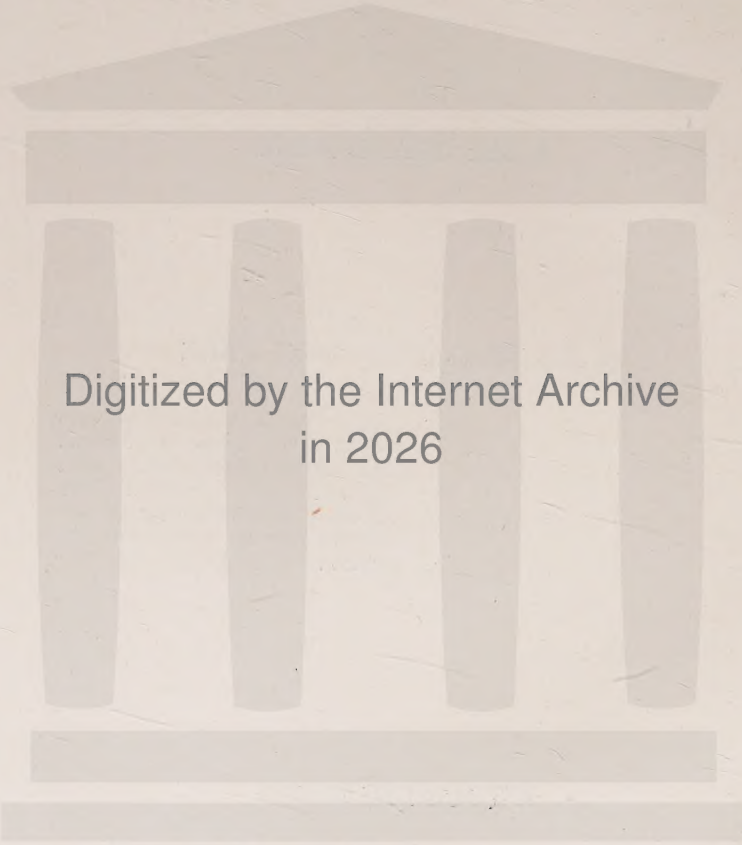
A LA MEMOIRE DE MES GRANDS- PARENTS

A MA GRAND-MERE

A MA MERE ET A MON PERE

Leur vie de droiture, d'honnêteté et de bonté ne connut que des sacrifices. Puisse mon existence toute entière leur apporter le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBON

Professeur de Thérapeutique Clinique Médicale

A la fin de nos études scolaires il voulut bien nous accueillir dans son service à l'hôpital, et nous faire profiter de son enseignement lumineux.

A des leçons qui ont contribué pour la plus grande part à notre formation médicale, il n'a cessé d'ajouter des conseils éclairés qui ont guidé notre vie.

L'affectueuse sollicitude qu'il nous a toujours témoignée restera gravée dans notre cœur.

Ce modeste hommage est insuffisant pour lui exprimer notre profonde reconnaissance et notre respectueux attachement.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINOY

Professeur de Bactériologie

Il nous a initié à la bactériologie, et nous a révélé tout l'attrait de cette science.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre grande admiration et de notre déférente gratitude.



MONSIEUR LE PROFESSEUR SENEVET

Professeur de Parasitologie et de Zoologie médicale

Ses leçons nous ont appris à connaître et à aimer les problèmes que pose la pathologie exotique ; elles restent pour nous un modèle de méthode et de rigueur scientifique.

Nous tenons à l'assurer de notre profonde et respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BENHAMOU

Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie

Il nous a toujours donné l'exemple d'une préoccupation constante pour les problèmes de la clinique ou du laboratoire, et il nous a guidé de ses conseils au cours de ce travail.

Nous lui exprimons nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DE L'HOPITAL

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. PARROT
de l'Institut Pasteur d'Alger

Son aide si précieuse a facilité notre tâche, qu'il reçoive ici l'hommage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. FABIANI
Médecin des Hopitaux

Il a mis à notre disposition ses connaissances si variées, si précises, et il n'a ménagé pour nous ni son temps ni sa peine. Nous tenons à le remercier et à l'assurer de notre très sincère attachement.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
MUNERAT ET VOLLENWEIDER
Pharmaciens des Hopitaux

Leur grande compétence chimique nous fut particulièrement utile et ils nous ont apporté leur aide avec une extrême amabilité. Nous sommes heureux de leur témoigner notre reconnaissance et notre sincère amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MANCEAUX
Médecin des Hopitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR COSTES

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MAIRE

Nous lui exprimons toute notre respectueuse gratitude pour la sollicitude qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner.

A MESSIEURS LES DOCTEURS
STORA, FABREGOULE ET CHOUSSET

A MES AMIS ET CAMARADES D'ETUDES

LE DOCTEUR W. MENTASTI
in mémoriam

LE DOCTEUR G. GROS

LE DOCTEUR G. QUINTARD

A MES AMIS

Je dédie cette thèse



LE
TRAITEMENT
DU
KALA-AZAR

INTRODUCTION

En 1914, DI CRISTINA et CARONIA appliquent avec succès le *traitement stibié* au Kala-Azar, maladie exotique, identifiée depuis près d'un siècle dans l'Indoustan, et dont LEISHMAN et DONOVAN avaient, simultanément découvert l'agent pathogène, protozoaire décrit par la suite sous le nom de *Leishmania-donovani*.

Depuis cette date, nos méthodes thérapeutiques se sont accrues et perfectionnées par la découverte de nombreuses préparations stibiées, de moins en moins toxiques et de plus en plus efficaces.

La thérapeutique moderne a donc à sa disposition des armes efficaces pour combattre le Kala-Azar, et le pourcentage des guérisons obtenues aujourd'hui prouve les progrès réalisés. Mais il subsiste toujours des inconnues et des difficultés dans le traitement de cette affection, et ce sont ces particularités thérapeutiques qui ont retenu notre attention.

En effet, il y a un *problème thérapeutique du Kala-Azar* : il résulte de deux éléments : le traitement, qui n'est efficace qu'après des doses suffisantes, peut être dangereux, en raison de la toxicité de l'antimoine. Par ailleurs, les signes de la maladie persistent longtemps, même quand la guérison doit se produire. Le traitement ne produit son action heureuse qu'après un certain délai, toujours assez long, quoique variable selon les individus. C'est dire la difficulté de la cure qui doit éviter deux écueils :

1. — *Etre insuffisante*, permettant ainsi l'aggravation de la maladie ou la rechute.

2. — *Etre trop intense* ou *trop longtemps prolongée* et pouvant alors être nocive.

Il faut analyser les éléments de ce problème :

1. — LE TRAITEMENT STIBIE AGIT A RETARDEMENT. — C'est en effet une médication dont l'effet se fait attendre quelquefois longtemps ; aucune règle précise ne semble pouvoir prévenir du moment où elle agira : tel malade, par exemple, a reçu 10 injections d'une préparation antimoniale ; les signes morbides ne s'amendent pas, aucun signe n'évolue vers la normale, puis, subitement, *sans reprise du traitement*, la guérison apparaît après un laps de temps variable.

2. — LE TRAITEMENT STIBIE PEUT ETRE DANGEREUX. — Comme le prouvent les accidents qui accompagnent parfois l'injection d'une préparation antimoniale dans l'organisme : troubles digestifs, respiratoires, circulatoires, rénaux, sanguins, cutanés, hyperthermie, accidents quelques fois bénins, en vérité, mais qui peuvent aboutir à l'intoxication et à la mort.

3. — LA CURE STIBIEE EST DONC DIFFICILE A CONDUIRE; puisqu'elle doit l'être avec une extrême prudence, et qu'aucune règle absolue ne la précise à propos de chaque cas particulier, cela explique la diversité des opinions médicales au sujet de la conduite du traitement.

Comment doit-on conduire une cure stibiée, et quand doit-on la cesser ?

Pour répondre à cette question, il faut savoir les possibilités que nous offrent la médication par l'antimoine, il faut savoir aussi quels sont les signes, les

« tests », qui vont permettre de guider le traitement, indiquant la guérison ou, au contraire, l'intolérance, l'intoxication, la résistance ou la rechute.

PLAN DE TRAVAIL

1. — Pour bien situer les conditions dans lesquelles on devra recourir à la thérapeutique stibiée, nous indiquerons *l'extension géographique* actuelle de la maladie et ses *principaux caractères* (symptomatologie, complications, formes cliniques, les lésions de l'organisme, le parasite et sa recherche en vue du diagnostic, le diagnostic lui-même).

2. — Dans une deuxième partie, nous étudierons la *médication stibiée* : les divers produits employés et leur posologie de base. Etant données les incertitudes, la toxicité, l'effet retardé de ces thérapeutiques il faut étudier *ce que devient l'antimoine injecté*. Il faut savoir comment il est éliminé, s'il persiste ou non dans l'organisme, dans quelle mesure la quantité qui persiste dans l'organisme est responsable soit des effets toxiques, soit de l'effet curatif.

Il faut, en somme, étudier *le cycle de l'antimoine dans l'organisme*.

3. — Après avoir vu quelle est l'évolution habituelle de la maladie sous l'influence du traitement, nous rechercherons si les différents symptômes parasitologiques, cliniques, humoraux (modification des protéines sanguines et réactions de floculations) peuvent servir de « tests » pour orienter le traitement.

A cette étude nous joindrons celle des *tests d'intolérance, d'intoxication, de résistance à l'antimoine*.

4. — Le peu de valeur de ces tests pour guider le

traitement rend nécessaire *l'étude expérimentale* des médications stibiées.

Nous serons donc obligé d'envisager les principes de toute chimiothérapie expérimentale, pour mieux montrer la difficulté de cette expérimentation lorsqu'il s'agit de la leishmaniose viscérale interne, tant de l'animal que de l'homme.

5. — Ces différentes connaissances permettront, dans une dernière partie, d'étudier *la conduite pratique de la cure*.

PREMIÈRE PARTIE

Le Kala-Azar

Chapitre I. — GENERALITES

1. — *L'extension du Kala-Azar.*
 2. — *La clinique.*
 3. — *Les lésions.*
-

Chapitre II. — DIAGNOSTIC

1. — *Le diagnostic de certitude.*
 2. — *Le diagnostic de présomption.*
 3. — *La conduite pratique du diagnostic.*
-

Chapitre I. — LES GÉNÉRALITÉS

L'EXTENSION DU KALA-AZAR

- A) *Historique et géographie.*
 - B) *Le Kala-Azar en Algérie.*
 - C) *Epidémiologie.*
-

A. Historique et Géographie.

Kala-Azar, fièvre Dum-Dum, Splénomégalie tropicale, Leishmaniose viscérale, sont autant de noms qui désignent la localisation viscérale de l'infection parasitaire causée par un protozoaire du genre *Leishmania* : *LEISHMANIA DONOVANI*.

De longue date la maladie sévit dans différentes parties de l'Asie et multiplie ses victimes. GILES, en 1890, ROGERS, en 1897, puis ROSS, en 1898 l'étudient scientifiquement pour la première fois.

En 1903, presque simultanément, LEISHMAN et DONOVAN découvrent le parasite et l'identifient. Une ère nouvelle s'ouvre et les travaux se font plus nombreux : LAVERAN, CRISTOPHERS, CASTELLANI, ROGERS, confirment les constatations de LEISHMAN et DONOVAN.

Puis le Kala-Azar apparaît dans le bassin Méditerranéen. Des cas de plus en plus nombreux sont décrits : en Tunisie, d'abord, en 1905, par LAVERAN et CATHOIRE, en Italie, en 1905, par PIANÈSE, en Crète, en 1907, par STONEY et ARCHES, puis à Messine, à Pa-

lerme, en Calabre, en Sicile, à Naples, à Chypre, à Tripoli, à Lisbonne, dans le Turkestan, en Espagne.

En France, les premiers cas sont constatés par MM. LABBÉ, AMEUILLE et TARGHETTA en 1918, puis par D'OELSNITZ ; BALLESTRE et DAUMAS, par Jules RENAUD, MONNIER-VINARD et GENDRON en 1922, d'ASTROS et GIRAUD et RAYBAUD en 1923, etc, etc..., et, depuis la maladie y est de constatation banale.

Mais alors que la maladie frappait presque exclusivement les adultes en Asie, elle atteignait surtout les enfants dans le bassin Méditerranéen et c'est ainsi que se posa le problème de la dualité du Kala-Azar Indou et Méditerranéen. NICOLLE en 1907, prouvant l'identité de *Leishmania Infantile* et de *Leishmania Donovanii*, prouve aussi l'identité étiologique du Kala-Azar de l'adulte et de l'enfant. Il subsiste cependant quelques particularités de la maladie qui lui sont spécialement réservées, semble-t-il, lorsqu'elle sévit en Asie : le « post Kala-Azar dermal leishmaniosis », sa moindre résistance au traitement stibié, son peu de fréquence chez l'enfant, son absence dans la race canine. Ces différentes variations, imputables sans doute à l'action du climat, des races, de l'hygiène ont perdu leur intérêt devant la constance des grands symptômes et de l'évolution du Kala-Azar dans les différentes régions où il fut étudié. C'est à cette constance même que nous devons de pouvoir faire état des travaux étrangers à propos de cette affection.

B. En Algérie.

En Algérie, la Leishmaniose est d'abord recherchée systématiquement chez le chien et, dès 1910, Ed. et Et. SERGENT montrent que 7,2 % des chiens Algérois sont parasités.

LEMAIRE, en 1911, décrit le premier cas Algérien de Kala-Azar, puis de nouveaux cas sont successivement enregistrés en 1912 par MM. Ed. et Et. SERGENT LOMBARD et QUILICHINI ; en 1914 par A. CONNOR et E. CALO ; en 1916 par SERGENT et DE MOUZON ; en 1918 par MARTIN, MEYER et REINHARD ; en 1929 par ANDERSON. Cette même année, par GILLOT et MACHUEL à Alger.

Il s'agissait toujours de Kala-Azar infantile, mais on observa aussi, dans ces dernières années, une extension de la maladie à l'adulte. Les premiers cas de Kala-Azar de l'adulte furent observés par BENHAMOU : (24) puis par AUBRY (15) (Ils furent le sujet de la thèse de BERTRAND), puis par ATTANÉ, FABIANI et DENDALE (14).

La leishmaniose viscérale humaine reste cependant relativement rare dans nos régions et elle n'affecte que quelques sujets tous les ans, alors que *la leishmaniose canine est extrêmement fréquente*, comme en font foi les nombreux travaux de l'Institut Pasteur d'Alger .

C. Epidémiologie.

Parmi les nombreux animaux incriminés comme pouvant être un réservoir de virus *le chien* semble bien avoir une place prépondérante.

Les différents modes d'infection recherchés pour expliquer la contagion humaine ont dû, tour à tour, être mis hors de cause : la voie digestive n'étant pas une porte d'entrée reconnue, la contagion humaine directe étant impossible dans nos régions, on a pensé que la maladie était transmise à l'homme par un hôte intermédiaire.

Différentes recherches ont montré que les formes évoluées du parasite se rencontrent dans le tube digestif d'un nombre limité d'insectes et ont permis

ainsi d'éliminer les moustiques, les puces, les punaises, les poux et d'incriminer surtout :

la tique,
le phlébotome.

La *tique du chien* (*rhhipicephalus sanguineus*) est en effet très répandue dans la région méditerranéenne, et Blanc et Caminopétros, en Grèce, ont montré que sa larve s'infecte au contact d'un chien malade et peut transmettre expérimentalement la maladie.

Le *phlebotome*, rencontré très fréquemment dans nos régions, déjà incriminé dans la transmission de différentes leishmanioses, fut aussi rendu responsable de l'expansion du Kala-Azar par les auteurs anglais, et les belles recherches de l'*Institut Pasteur* d'Alger ont mis en relief le rôle prépondérant qu'il faut lui accorder.

Il reste, cependant, des *inconnues* encore dans le problème étiologique du Kala-Azar, ne serait-ce, dans notre pays, que la disproportion qui existe entre la fréquence de la maladie chez le chien et chez l'homme : Il est courant, en effet, de voir des chenils entiers atteints ; les chiens se contaminent assez rapidement à la ronde, et les leishmanioses humaines sont peu fréquentes, alors que hommes et bêtes cohabitent dans le même « gourbi ».

Il est vrai que la majeure partie de la population Algérienne, faite d'Indigènes, se prête mal assez souvent, à des recherches diagnostiques précises, aboutissant à des résultats thérapeutiques rapides. Le malade qui vient nous voir se présente avec une hépato-splénomégalie notable ; à peine a-t-on eu le temps d'essayer un traitement contre la syphilis ou le paludisme, fort probables, et de penser à la leishmaniose que le malade a disparu. Et cela explique

peut-être, la rareté relative des observations parues sur cette affection en Algérie.

On doit cependant craindre l'extension de la maladie dans nos régions si l'on songe que :

- 8 % des chiens algériens sont parasités ;
- dans le bassin méditerranéen l'infestation canine a précédé celle de l'homme (comme le prouvent les travaux de NICOLLE en Tunisie, de PRINGAULT à Marseille, de FAURE-BRAC à Nice.
- le chien est le réservoir de virus le plus important ;
- l'hôte intermédiaire (phlébotome et tique) pullule en Algérie et qu'il pique aussi bien l'homme que le chien.

Il est donc utile que l'on s'intéresse de plus en plus à cette maladie en Algérie, que l'on cherche à mieux la connaître, pour pouvoir mieux la dépister et combattre son extension possible.

LA CLINIQUE

- A — *Symptomatologie* ;
- B — *Formes cliniques* ;
- C — *Complications*.

A. Symptomatologie.

Il semble facile de reconnaître un Kaïa-Azar lorsque l'on sait que :

- une fièvre anarchique ;
- une splénomégalie notable ;
- une anémie intense accompagnée de leucopénie, le caractérisent et que la présence de leishmanies dans le système réticulo-endothélial du malade affirme le diagnostic.

Mais ces signes majeurs, constants s'accompagnent de signes moins importants, moins constants et chacun de ceux-ci peut, selon l'âge du malade, ses réactions individuelles, la période d'évolution, prendre une place prépondérante et déterminer autant de formes cliniques différentes.

LA FIEVRE, est une fièvre irrégulière, avec des paroxysmes à 39°, 40°, plus ou moins nombreux au cours de la journée et de la nuit, quelques fois marqués par des crises sudorales abondantes, mais souvent méconnus. Aussi faut-il pour avoir une idée exacte de la courbe thermique, prendre la température le plus souvent possible, régulièrement, toutes les deux heures par exemple, et l'on verra ainsi exactement l'allure si particulière de cette fièvre désordonnée.

Quelques fois cependant, les paroxysmes se répètent régulièrement, une ou deux fois par jour ; ils peuvent aussi imprimer à la courbe thermique des oscillations ondulantes, simulant de loin celles de la fièvre de Malte ; d'autres fois, même, la température présente des rémissions passagères plus ou moins longues.

L'augmentation de volume de la RATE est régulièrement progressive et cet organe atteint plus ou moins rapidement des proportions énormes, pouvant remplir toute la fosse iliaque gauche aux phases extrêmes de la maladie. Sous la paroi abdominale distendue la palpation permet de sentir une masse non douloureuse, mobile, lisse, sans bosselures, à contours réguliers, avec, sur son bord interne, une incisure en coup de hache sur laquelle insistent certains auteurs (SADI DE BUEN et PITTALUGA).

Cette splénomégalie est régulièrement accompagnée d'une hépatomégalie le plus souvent discrète, et d'évolution moins rapide qui témoigne d'une atteinte du parenchyme hépatique sur laquelle nous aurons l'occasion de revenir.

L'ANEMIE est un signe précoce et se traduit par une déperdition variable des globules rouges dont le nombre peut descendre au dessous de 2 millions dans les cas extrêmes, mais se maintient en général aux environs de 3 à 4 millions. Cette anémie ne s'accompagne pas de variations de la valeur globulaire.

LA LEUCOPENIE est la règle (de 3 à 5.000 environ) avec inversion de la formule leucocytaire, le nombre des polynucléaires descendant au dessous de la normale (50 à 40 %) alors que celui des monocytes subit une nette augmentation.

Ces différents troubles de l'organisme entraînent chez le malade une atteinte sérieuse de l'état général, un AMAIGRISSEMENT rapide et continu qui contrastera avec l'augmentation de volume de l'abdomen, et l'aspect du sujet sera parfois typique, lorsque ses téguments auront revêtu cette teinte jaune *Chamois*, si souvent décrite par différents auteurs.

Quelquesfois ce teint si caractéristique s'accompagne d'une pigmentation plus ou moins discrète, localisée en des régions électives du corps : racine du nez (pigmentation en papillon de d'ELSNITZ), aux avant-bras, à la face dorsale des pieds, aux parties génitales. Quelquefois, au lieu d'une pigmentation ou superposée à elle, se trouvent des taches blanchâtres de dépigmentation.

La peau peut présenter des accidents plus prononcés, des éruptions d'aspects variés, quelquefois même de véritables ulcérations.

Sous ces téguments la palpation met habituellement en évidence une *hypertrophie ganglionnaire* légère à laquelle GIRAUD accorde une certaine importance diagnostique. Les ganglions sont petits (en grains de plomb), mobiles, non douloureux.

Le malade que ces accidents divers ne fait pas souffrir se plaint le plus souvent de troubles digestifs variés, anorexie, vomissements, diarrhée dysentérique.

Des hémorragies spontanées des muqueuses peuvent ajouter à son affaiblissement, et des œdèmes apparaître, légers ou prononcés, fugaces ou tenaces accompagnés, parfois, d'un épanchement péritonéal plus ou moins abondant.

B. Complications.

Ces différents troubles sont moins des signes de la maladie qu'autant de complications, manifestations d'un parasitisme de plus en plus étendu et d'une altération de plus en plus marquée de l'état général du malade.

Celui-ci est alors exposé à des complications plus graves, un noma (NICOLLE, école *Italienne*) et surtout à une maladie intercurrente ou associée, dont la plus grave est la *broncho-pneumonie*. D'OELSnitz pense à ce sujet, que la fragilité des malades atteints de Kala-Azar et leur susceptibilité vis-à-vis des affections microbiennes est expliquée par l'état d'*anergie* qui se développe au cours du Kala-Azar (271). Cette affirmation est d'ailleurs confirmée par l'observation d'ATTANÉ, FABIANI et DENDALE (14). Il est donc utile d'isoler les malades atteints de leishmanioses si l'on veut les mettre à l'abri des contagions (D'OELSnitz).

Ainsi, sans doute, éviterons-nous ces redoutables complications microbiennes qui restent à peu près les seules fatales.

C. Formes cliniques.

Ascite, œdèmes, hémorragies, troubles digestifs et respiratoires restent sans gravité le plus souvent et leur constatation, faite quelquefois, a permis d'individualiser différentes formes cliniques du Kala-Azar : forme ascitique, hémorragique, digestive, etc, etc..., selon la prédominance de tel ou tel signe. L'absence de température, observée par les auteurs *Indous*, par GUERSÉNOVITSH, par BERTHOYE, RATHERY, DEROT et CONTE, par NOBÉCOURT a même permis à Giraud de décrire une forme splénomégaly pure.

Mais ces formes différentes ne sont que des raretés et dans la grosse majorité des cas, la symptomatologie reste étrangement fidèle, fixée, et seule varie l'évolution de la maladie.

La leishmaniose peut être essentiellement :

chronique ;

subaiguë ;

aiguë ;

chez le chien elle est particulièrement torpide. Elle est chronique chez l'adulte, subaiguë chez l'enfant, aiguë chez le nourrisson. Cela n'est vrai, d'ailleurs, que d'une manière générale et chaque âge de la vie peut réagir d'une manière différente.

Mais c'est chez l'adulte que l'on voit le plus souvent se développer une affection annoncée par des prodromes si vagues, si variés, qu'ils n'imposent pas le diagnostic. Les rémissions ne sont pas rares, lorsque la période d'état est arrivée, et l'évolution se poursuit deux ans, trois ans, et beaucoup plus, dans les cas extrêmes.

C'est chez l'enfant surtout que les incertitudes du début cessent assez rapidement pour faire place au tableau clinique que nous avons esquissé plus haut, et ce tableau se poursuit à peine quelques mois.

Beaucoup plus rare est la forme aiguë, décrite essentiellement chez le nourrisson, et qui entraîne la mort en 40 à 50 jours.

LES LÉSIONS

Cette prolifération lente et continue du parasite dans l'organisme ne va pas sans troubler la structure des différents organes, et ces lésions anatomiques ont été tour à tour étudiées par l'école Italienne (DI CHRISTINA et CANNATA, VISENTI, DIONISI, par NICOLLE, par GIRAUD, par LEMIERRE, L. KINBERG et Et. BERNARD, et par d'autres auteurs, à l'occasion d'autopsies ou, au cours de la recherche du parasite.

A. Lésions Macroscopiques.

Macroscopiquement la rate est de beaucoup la plus touchée, puis le foie et les ganglions lymphatiques.

La RATE est énorme, son poids peut atteindre des proportions considérables. Elle conserve, généralement sa forme normale et sa mobilité. Elle est le plus souvent ferme mais sa consistance peut varier : elle peut devenir friable et cela explique sans doute les accidents qui suivent parfois une ponction de rate.

Le FOIE, plus légèrement hypertrophié, conserve aussi sa forme générale ; il est lisse, libre, non adhérent et ne présente, à l'œil nu, aucune lésion scléreuse.

Les GANGLIONS lymphatiques sont augmentés de volume, de façon constante, et dans tous les territoires. Les ganglions trachéo-bronchiques, en particulier, n'échappent pas à cette hypertrophie et cela

pourrait expliquer, sans doute, les toux coqueluchoïdes si fréquemment observées aux cours du Kala-Azar infantile.

L'intestin peut présenter, et cela est heureusement très rare, de véritables ulcérations.

Une légère splénisation des bases pulmonaires, un peu de liquide dans les plèvres et le péricarde, ouverts à l'autopsie, tout cela n'offre rien de bien remarquable, et beaucoup plus intéressantes sont les lésions microscopiques observées.

B. Lésions microscopiques.

Ces lésions affectent électivement le SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL de l'organisme tout entier. Il y a, d'abord, une réaction endothéliale et macrophagique intense, puis, à la longue, une réaction interstitielle de sclérose.

C'est ainsi que, dans la *rate*, on notera une atrophie des corpuscules de Malpighi avec raréfaction des éléments lymphoïdes et prolifération des éléments réticulaires. Il existe une sclérose en bague autour de l'artériole centrale et une sclérose plus ou moins complète à la périphérie du corpuscule. Les éléments de la pulpe rouge sont raréfiés, et la réaction des cellules endothéliales des sinus peut aboutir à l'oblitération de ceux-ci.

Dans le *foie* il y aura vaso-dilatation des capillaires et réaction inflammatoire de leurs cellules endothéliales, infiltration des espaces portes par des éléments du type conjonctif, endothélial et quelques mononucléaires. La sclérose, nulle dans les cas rapides, s'accroît lorsque l'évolution plus lente de la maladie lui permet de le faire. Il faut ajouter à ce tableau une dégénérescence graisseuse fréquente des cellules hépatiques, toujours parasitées (GIRAUD). Nous voyons

combien le foie peut être lésé par le Kala-Azar. Ces lésions anatomiques ne vont certainement pas sans entraîner des désordres dans les fonctions hépatiques.

Et l'on peut voir, au stade extrême de sclérose, se développer de véritables cirrhoses hépatiques (NATTAN-LARRIER.

On peut ainsi rendre le foie responsable de l'apparition des œdèmes et de l'ascite, quand un facteur rénal ne peut être invoqué. On sait aussi, aujourd'hui, le rôle du foie dans le maintien de l'équilibre du rapport sérine/globuline (différence du taux des sérines et des globulines dans le sang de la veine porte et dans celui des veines sus-hépatiques du chien) ; il est donc logique de penser que les altérations du parenchyme hépatique peuvent être la cause directe des altérations quantitatives et qualitatives des albumines du sérum sanguin au cours du Kala-Azar. La connaissance de ces lésions du foie, constantes, a une grande importance pratique, comme nous le verrons à propos de la toxicité de l'antimoine et de la conduite de la cure.

Les *ganglions lymphatiques* présentent une hypertrophie diffuse, portant sur tous les éléments. Il existe aussi une légère sclérose capsulaire et vasculaire.

Dans la *moëlle osseuse*, toujours atteinte, il existe des signes d'hyperplasie marquée des éléments cellulaires et des signes de réviviscence portant surtout sur la série érythrocytaire. Le *Myélogramme*, si facile à faire grâce à la ponction sternale, permet de suivre de près les lésions de la moëlle : il sera donc d'un grand secours pour juger l'évolution de la maladie.

Chapitre II. — LE DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

La présence de *Leishmania-Donovani*

- A — *Morphologie, coloration du parasite ;*
 - B — *Localisations du parasite ;*
 - C — *Recherche du parasite :*
 - directe,
 - indirecte.
-

A. Morphologie, coloration du parasite.

Que l'on recherche les *Leishmanies* dans le sang, dans le foie, dans la rate, les ganglions, les différents viscères, on retrouvera toujours sous le microscope le corpuscule de leishman, ovoïde, de 4 à 5 μ de longueur sur 1 μ , 5 à 2 μ de largeur ; une coque mince, régulière l'entoure ; dans le protoplasme, clair, l'appareil nucléaire, plus coloré, donne au tout un aspect caractéristique, le petit noyau, ou blépharoblaste, étant juxtaposé parallèlement ou perpendiculairement au gros noyau, ou trophoblaste.

Si cette forme est de beaucoup la plus commune, il ne faut pas méconnaître les *variations morphologiques* que peuvent présenter les leishmanies dans les différents organes où on les recherche. Dans la peau, en particulier, on trouve en grand nombre (et plus que partout ailleurs, semble-t-il) les anomalies décrites par FALCHETTI (109) et FAURE-BRAC (112) puis par LESTOQUARD et DONATIEN. (192)

— *Anomalies de dimensions* : le parasite est contracté, ratatiné, ses diamètres sont diminués et dans ce cas il est très coloré.

— *Anomalies dans les contours* : au lieu d'être régulièrement arrondi le parasite peut prendre une forme nettement piriforme si l'une de ses extrémités s'effile ; les deux extrémités participant à ce processus il peut alors s'allonger en forme de fuseau.

— Dans d'autres cas, le *trophonucléus* ou le *blépharoblaste* paraissent manquer, quelquefois, même, le noyau est vraiment absent et l'on ne trouve que la coque, déchirée, vidée de son contenu, avec le centrosome suspendu au rhyzoplaste.

Ces leishmanies atypiques doivent retenir l'attention autant que les leishmanies classiques, mais leur recherche exige la connaissance approfondie de leurs formes et elle demande, tout d'abord, une fixation et une coloration parfaites des lames à examiner.

Nous ne faisons que citer les techniques de colorations panoptiques de LEISHMAN, de JENNER, de MAY GRUNWALD-GIEMSA, connues de longue date, et nous ne rappelons ici que la technique qui donne de si beaux résultats à LESTOQUARD et DONATIEN :

1. — **FIXATION** : fixer 5 à 10 minutes, selon la température extérieure, avec de l'alcool iodé (alcool à 95 : 98 parties, teinture d'iode du Codex : 2 parties), laver à l'alcool pour enlever les traces d'iode. Sécher.

2. — **COLORATION** : elle doit être effectuée avec de l'eau distillée acide : l'eau distillée du commerce convient en général parfaitement (ph 6). Le colorant sera préparé comme suit :

eau distillée : I cc

Giemsa R. A. L. rapide : III gouttes,

May Grunwald R. A. L. : III gouttes,

La durée de la coloration doit être de 45 minutes à une heure selon l'échantillon de Giemsa. Laver à l'eau du robinet sous pression. Sécher.

Les leishmanies se présentent en rose : la coque sous la forme d'une ligne plus sombre, le noyau et le centrosome sont rouge foncé et le rhyzoplaste rose rougeâtre.

B. Localisations du parasite.

CRISTOPHERS le premier, en 1904, montre définitivement que les leishmanies sont incluses dans les cellules réticulo-endothéliales. Puis LAVERAN, en 1906, PERRY en 1922, MELENEY en 1925, étudient leur répartition dans le corps. DE, en 1927, après 26 nécropsies donne les conclusions suivantes : (94)

Les parasites sont abondants dans le foie, la rate, la moëlle osseuse dans 25 cas (le 26^e cadavre, en état de décomposition très avancée ne permet pas un examen précis).

Dans le foie, les parasites se trouvent dans le territoire localisé aux cellules de Kuppfer et dans les mononucléaires.

Dans la rate, ils sont dans les mononucléaires et les cellules réticulo-endothéliales. Il en est de même dans la moëlle osseuse.

Dans les ganglions lymphatiques, DE en trouve une seule fois.

Dans le *tractus gastro-intestinal* il n'en trouve pas (mais les pièces sont assez altérées).

Dans les *glandes surrénales* il en trouve deux fois incluses dans des mononucléaires.

Dans le cœur il en trouve une fois, dans les poumons les parasites sont peu nombreux ou absents.

Dans la peau, DE ne trouve pas de Leishmanies, si ce n'est dans le cas de Kala-Azar compliqué de lésions cutanées et ses échecs semblent dus à l'altération post mortem de la peau, puisque NAPIER et ACTON démontrent la présence constante du parasite au niveau des zones dépigmentées de la peau, et puisque CASH et HU (64), en 1927 et MELENEY affirment avoir vu le parasite en peau saine, dans les cellules réticulo-endothéliales (clasmotocystes), au voisinage des

glandes sudoripares, des artérioles et dans le chorion jusque dans les papilles, sous l'épiderme.

La peau du chien atteint de leishmaniose est d'ailleurs constamment parasitée, son examen permet depuis longtemps à DONATIEN, PARROT et LESTOQUARD de l'*Institut Pasteur* d'Alger de diagnostiquer la maladie et ces constatations incitant BENHAMOU à rechercher les leishmanies dans le revêtement cutané des malades atteints de Kala-Azar amènent, en 1935, la découverte et la mise au point de la méthode de diagnostic par les *frottis dermiques* (33).

Cette *dissémination* du parasite dans l'organisme s'explique aisément puisque l'on sait qu'il se localise électivement sur le système réticulo-endothélial et sur les cellules libres qui en dérivent : les monocytes. Ceux-ci passent dans la circulation générale où ils les entraînent et peuvent les libérer.

Les leishmanies sont retrouvées dans le sang circulant, pour la première fois par CRISTOPHERS en 1904, puis par DONOVAN en 1905, PATON en 1907, CANATA en 1913, VAGLIO en 1914, puis par MACKIE, KNOWLES, GUPTA, SHORT, CHIRANDJI, NAPIER ; etc...

C'est ainsi qu'elles peuvent être déposées ensuite dans toutes les régions du corps (n'en a-t-on pas trouvé jusque dans les crachats, les sécrétions nasales, l'urine, les matières fécales, le liquide d'ascite). Généralement elles sont reprises par les éléments fixes du système réticulo-endothélial et l'examen microscopique des pièces anatomiques ou des frottis d'organes les montrent incluses dans ces cellules ou dans les monocytes, ou bien encore libres, isolées ou réunies par petits groupes.

C. Recherche du parasite.

Si nous insistons particulièrement sur la localisation du parasite dans l'organisme, sur sa morphologie, et

sa reconnaissance, c'est que sa recherche est capitale pour établir le diagnostic positif de certitude du Kala-Azar ; les différentes réactions biologiques et humorales du sérum sanguin n'ayant, en effet, qu'une spécificité tout à fait relative, ne sont que des signes de présomption, au même titre que l'anémie, l'hépatosplénomégalie et la fièvre.

La constatation des leishmanies peut se faire d'une manière rapide par leur recherche directe dans leurs localisations organiques et dans le sang circulant, ou d'une manière plus sûre mais beaucoup plus longue, indirectement, après leur enrichissement par la culture.

La recherche directe est de beaucoup la plus employée et plusieurs procédés nous sont offerts :

- La ponction de rate ;*
- La ponction de foie ;*
- La ponction de moëlle osseuse ;*
- La ponction de ganglions ;*
- Les frottis dermiques ;*
- L'examen du sang circulant.*

Ces méthodes ont une technique plus ou moins pratique, présentent des dangers variables et les résultats qu'elles donnent sont différemment fidèles.

A) RECHERCHE DIRECTE.

Pour atteindre la MOELLE OSSEUSE, différentes voies sont possibles : PIANÈSE, le premier en 1909, ponctionne le péronè, puis CARONIA ponctionne le tibia, SEYFART, enfin en Allemagne, préfère la ponction sternale.

La *ponction du tibia* est facile chez l'enfant, et c'est pourquoi GIRAUD l'emploie couramment. Le point d'élection de la ponction est la face externe de l'épiphyse supérieure du tibia, immédiatement au-dessus

de la zone juxta épiphysaire. Il faut avoir soin de choisir une forte aiguille ou mieux un trocart. On sent que l'instrument a pénétré dans la moëlle lorsqu'on a vaincu la résistance opposée par le plan osseux. La douleur est légère, le danger immédiat nul, mais certains auteurs hésitent à traumatiser les tissus osseux si près du cartilage de conjugaison, particulièrement fertile et sensible à cette âge de la vie.

La *ponction du sternum* est peu douloureuse, et de technique aussi simple : près du bord externe du sternum, au niveau du deuxième ou du troisième espace intercostal, il suffit d'enfoncer le trocart de MALLARMÉ, selon la technique d'ARINKIN. Aucun danger puisque la pointe du trocart ne peut pénétrer trop avant, grâce au dispositif prévu. Ce procédé est employé couramment dans le service de M. le professeur LEBON pour suivre les réactions de la moëlle osseuse, aucun accident n'a jamais été enregistré.

La *PONCTION DE RATE* reste, cependant, pour beaucoup le procédé de choix : il est aisé, en effet ; de ponctionner une rate surtout lorsque l'opération est faite à la période de la maladie où la spénomégalie est notable : il faut, seulement, immobiliser le sujet, immobiliser l'organe (l'appuyer sur la paroi abdominale et demander au malade de ne pas respirer), puis faire rapidement pénétrer en pleine matité splénique une aiguille très accérée et assez fine, la retirer aussi vite. La pulpe contenue dans le canal de l'aiguille est suffisante pour pratiquer l'examen. Il semble donc inutile de recourir à la ponction en deux temps, à des mouvements de va et vient de l'aiguille, à des aspirations de la pulpe splénique. On évitera en faisant vite, les différents accidents rares mais extrêmement graves décrits au cours de la ponction de rate : déchirure de la capsule, hémorragie, inondation péritonéale, mort. Ces complications se voient peu, à

vrai dire, (dans 1 à 2 % des cas), mais GIRAUD (144), rappelant ses propres observations, celles de BLANC, en 1930, de SEGUY et TEISSIER en 1931, de MARTIN, CHORINE et ROUESSÉ, dit avec raison que « ceux qui ont personnellement enregistré, même une seule fois, un véritable désastre, ne recourent plus à ce procédé qu'avec une appréhension légitime ». Il sera bon, par conséquent de rechercher auparavant chez le malade, les troubles de la crase sanguine (le temps de saignement, signe du lacet) et de ne pas pratiquer la ponction si celui-ci présente une tendance aux hémorragie, une forme purpurique ou une anémie grave, ou de faire au préalable une médication coagulante par l'injection de sérum de cheval ou l'ingestion de chlorure de calcium. Il faut toujours maintenir le malade couché après l'intervention.

Les *critiques* apportées à la ponction splénique valent aussi bien pour la PONCTION HEPATIQUE, celle-ci étant aussi dangereuse, et plus même, si l'on songe que le foie, au cours des leishmanioses humaines, n'est hypertrophié que d'une façon généralement modeste. Il n'est d'accès facile que chez le chien, chez qui il représente la voie d'accès idéale du fait même de la petitesse et de la mobilité de la rate.

Les GANGLIONS LYMPHATIQUES sont eux, facilement accessibles autant chez l'homme que chez le chien, mais ils contiennent très peu de leishmanies et celles-ci ne se présentent pas toujours devant l'aiguille. Il faut donc, pour obtenir une certitude, avoir recours à la biopsie et le malade n'apprécie pas toujours ce procédé de diagnostic.

La méthode des FROTTIS DERMIQUES, telle que nous la donne BENHAMOU est la plus simple, et celle qui ne présente aucun danger (33).

Après un nettoyage sévère de la peau, en une place

indifféremment choisie « on gratte l'épiderme avec un vaccinostyle sur une étendue d'une pièce de deux francs. On arrive ainsi sur une surface rosée, non saignante. Puis avec un deuxième vaccinostyle on râcle doucement le derme au centre de cette surface, et avec la pointe de ce vaccinostyle, imbibée de ce râclat, on fait des étalements sur une lame. On réalise ainsi 4 à 5 frottis dermiques ». Il s'agit surtout de ne pas faire saigner le derme, de grouper les éléments recueillis sur une petite surface de la lame de verre pour faciliter l'examen et d'employer une technique de fixation et de coloration parfaite.

On verra ainsi, quelquefois, de belles images de leishmanies (BENHAMOU, LESTOQUARD et DONATIEN, ABRAMOV), mais le plus souvent les formes atypiques décrites plus haut.

C'est la minutie que demande l'examen des frottis dermiques qui soulève les critiques de MARTILLOTI et de GIRAUD. Comme nous le dit, en effet, BENHAMOU (39), les « leishmanies sont rares sur les frottis dermiques et demandent une longue et patiente recherche : elles sont souvent déformées et difficiles à reconnaître, et, même pour des techniciens expérimentés, l'erreur est possible quand elles ne sont pas indiscutables ». Et cet inconvénient de la technique est regrettable car celle-ci présente des avantages pratiques considérables.

La RECHERCHE DES PARASITES DANS LE SANG CIRCULANT a tenté tous les cliniciens à cause de son innocuité absolue. Mais les parasites sont peu nombreux, il faut une recherche longue et patiente, aussi a-t-on pensé à faciliter cette recherche en employant le procédé de la goutte épaisse, puis en centrifugeant le sang préalablement citraté (BRAHMACHARI, KNOWLES, GUPTA, NICOLLE), en

opérant le prélèvement au moment des paroxysmes thermiques, en augmentant le nombre des leishmanies dans la circulation par une spléno-concentration à l'adrénaline (BRAHMACHARI, RÉVELLI, à l'antimoine (NAPIER, GUPTA).

L'examen direct du sang a donné de bons résultats aux médecins Indous : DONOVAN, en effet, trouve des leishmanies dans 93 % des cas, PATTON dans 84 % CANATA aussi, MACKIE dans 21 %, KNOWLES dans 64 %, GUPTA dans 67 %, SHORT et CHIRANDJI dans 78,7 % des cas. Mais l'école Italienne et l'école Française n'ont pas d'aussi brillants résultats, et l'on parle déjà de différences entre le Kala-Azar Indou et le Kala-Azar Méditerranéen pour expliquer la chose, lorsque des recherches plus longues et plus patientes, faites par l'école Italienne permettent d'obtenir un assez grand nombre de succès. Mais la longueur de l'examen de la lame de sang fait que la méthode est abandonnée dans le bassin méditerranéen.

Valeur des procédés de recherche directe.

La recherche directe du parasite dans le sang circulant est trop minutieuse, trop longue. Il en est de même lorsque l'on emploie la technique des frottis dermiques.

Si l'on ponctionne la rate, le foie, la moëlle osseuse, les ganglions, le parasite est décelé beaucoup plus sûrement et beaucoup plus vite. Mais chaque voie d'accès a le même pourcentage d'insuccès et ce n'est pas dans le même cas qu'elles échouent : ainsi la ponction de rate reste quelquefois négative, alors que la ponction de foie, de moëlle, de ganglions est positive à ce moment. L'inverse se produit aussi, et seule la ponction de rate montre le parasite là où les autres méthodes viennent d'échouer.

Il semble donc impossible, à priori, de donner telle

ou telle méthode comme la meilleure puisque aucune n'est absolument sûre. Une seule recherche, si elle est négative ne peut permettre d'éliminer le diagnostic de Kala-Azar. Il faut, dans la plupart des cas, pour avoir une certitude, *pratiquer des examens répétés* (Yates).

B) *PROCEDES DE RECHERCHE INDIRECTE.*

La culture des leishmanies est possible sur un milieu de gélose au sang, sans peptone (milieu de Novy, NEAL, NICOLLE).

Elle peut se faire à partir du sang circulant (directement ou selon la technique de FIESSINGER et CATTAN (micro-leucocyto-culture), ou bien à partir des prélèvements de rate, de foie, de moëlle osseuse, etc... .

Les leishmanies se développent alors sous leur forme *flagellée*, au bout de 3 ou 4 jours, mais souvent aussi *pas avant* 1, 2, 3 semaines. Cette longue attente est un des griefs les plus sévères que l'on ait fait à la méthode qui paraît assez fidèle, par ailleurs.

En résumé ; nous pensons personnellement que l'ordre des recherches doit être le suivant :

Ponctionner la moëlle sternale, puis la rate, en cas d'insuccès. On peut, dès la ponction osseuse, porter une partie du prélèvement sur le milieu N.N.N., pour avoir, plus tard confirmation du diagnostic.

DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

Les modifications du sérum sanguin

- A — *Variations physico-chimiques du sérum ;*
- B — *Procédés de séro-diagnostic ;*
- C — *Réactions de floculation du sérum ;*
- D — *Le syndrome protidique.*

Il nous semble peu utile d'avoir recours d'emblée aux différentes réactions *biologiques* et *humorales* du sérum sanguin qui ne peuvent être que des épreuves de *présomption* et doivent, obligatoirement, être suivies de la recherche du parasite.

Elles offrent, cependant un intérêt certain ; historique, d'abord, et scientifique surtout, puisqu'elles ont permis l'étude de plus en plus approfondie du sérum sanguin et de ses réactions vis-à-vis de la maladie en générale. Et, d'autre part, il s'agit de modifications biologiques, pathologiques, dont l'évolution pourra constituer un guide précieux pour la conduite thérapeutique.

Dans le Kala-Azar, différents auteurs ont tour à tour porté leur attention sur les modifications physiques et chimiques du sérum, sur ses propriétés biologiques, sur ses aptitudes à la floculation vis-à-vis de certains agents chimiques, sur les variations quantitatives et qualitatives de ses constituants albumineux.

A. Variations physico-chimiques.

Les variations physico-chimiques du sérum sont les suivantes :

Le PH est légèrement augmenté : 7,40 au lieu de 7,37 (LLYOD et PAUL).

Le POINT ISO-ELECTRIQUE des albumines sériques est de 4,30 dans le Kala-Azar, (au lieu de 4,73)

pour LLOYD et PAUL. Il ne serait pas modifié pour CHOPRA et CHAUDURY.

La VISCOSITE SANGUINE est augmentée de façon presque constante.

La TENSION SUPERFICIELLE est toujours abaissée (CHOPRA et CHAUDURY, AUBRY et BENHAMOU).

La RESERVE ALCALINE est abaissée (SINTON, SHORT et LEN, AUBRY et BENHAMOU).

La GLYCEMIE est augmentée (BANERJEE et SAH, DE GRIEG et KUNDU, et AUBRY et BENHAMOU).

Le CHOLESTEROL subit une légère élévation d'après BRAHMACHARI, MARTIN, GARCIA. Elle est au contraire diminuée dans l'observation de BENHAMOU et GILLES.

BERNARD, étudiant ces différentes propriétés du sérum au cours du Kala-Azar, relève la discordance des résultats obtenus et DELAVERNES prouve le peu de valeur diagnostique de ces différents dosages dans les affections fébriles, quelles qu'elles soient.

B. Procédés de séro-diagnostic.

Il est logique de faire appel à des propriétés biologiques spécifiques du sérum leishmanien et NICOLLE et MANÇEAUX, LAVERAN, DI CRISTINA, CARONIA et GEORGIA portent leurs recherches sur le pouvoir agglutinant et parasiticide du sérum du chien leishmanié. Après leurs échecs, BRAHMACHARI aborde le premier, avec succès, les réactions de fixation du complément (anticomplémentary-test). Aujourd'hui les procédés de séro-diagnostic peuvent se grouper en quatre groupes :

REACTION de FIXATION du COMPLEMENT (type BORDET-GENGOU) étudié par BRAHMACHARI, ZRODOWSKI et WOSKRESSENSKI, NATAN LARRIER et GRIMARD-RICHARD, FAURE-BRAC.

INTRA-DERMO REACTION aux extraits alcalins de leishmanies (MONTÉNÉGRE).

EPREUVES D'AGGLUTINATION (RAY, SCORDO, DI CRISTINA), mises au point par Row.

REACTION ANAPHYLACTIQUE de DI CRISTINA et CARONIA.

Ces diverses épreuves plaisent à l'esprit, à priori, par leurs similitudes avec les réactions employées couramment pour le diagnostic d'autres affections parasitaires. Mais la pratique ne semble pas avoir répondu aux espoirs que l'on avait mis en elles, dans la région Méditerranéenne, pour le moins, et l'on s'adresse le plus souvent à des procédés d'une technique plus simple, basés sur les réactions de floculation du sérum leishmanien.

C. Réactions de floculation.

Celles-ci sont nombreuses. Elles sont obtenues par l'adjonction au sérum sanguin des produits suivants :

eau distillée,

formol,

antimoine,

formol antimoine,

sulfarsénol,

acide lactique,

peptonate de fer.

De plus des réactions de floculation du sérum en usage pour le diagnostic d'autres affections ont été trouvées positives au cours du Kala-Azar : la réaction de Henry (D'OELSNITZ), et la réaction de Takata-Ara (GIRAUD), la réaction de Bezredka (ATTANÉ, FABIANI et DENDALE). L'étude de ces deux réactions lorsqu'il s'agit des leishmanioses n'est pas suffisante pour que l'on puisse juger de leur valeur en tant que signe diagnostique ou test de guérison.

1. — TECHNIQUES.

Les réactions de floculation par l'EAU DISTILLÉE sont dûes à BRAHMACHARI, qui, dès 1917, décrit ces trois épreuves :

Globulin-ring Test : verser doucement de l'eau distillée à la surface d'un sérum sanguin recueilli dans un petit tube à essai. Il se produit à la surface de séparation des deux liquides un anneau blanchâtre.

Le *globulin-précipitation Test* se traduit par l'aspect nuageux que prend le sérum, dilué dans deux ou trois fois son volume d'eau distillée.

Le *globulin-précipitation Test* apporte aux précédents une précision quantitative.

FORMO-LEUCOGEL REACTION : ajouter à un cc de sang à examiner 2 gouttes d'une solution de formol à 40 % (solution du commerce). Il se produit plus ou moins rapidement une prise en gelée du sérum suivie d'une opacification d'un blanc laiteux.

Cette réaction n'est que l'application, faite par MACKIE et NAPIER, en 1926, de la formol-gélification proposée par GATÉ et PAPACOSTAS en 1920, pour le diagnostic de la Syphilis.

REACTION DE CHOPRA : verser doucement une solution faible (1 à 4 %) d'un sel aromatique d'antimoine, l'uréastibamine, à la surface d'un sérum de Kala-Azar ; au niveau de la séparation des deux liquides il se produit un large disque, d'aspect caséux.

L'uréastibamine ne se trouvant plus en France, on a employé, pour la remplacer, le Néostibosane en solution à 5 %. Les résultats obtenus sont parallèles, mais semblent moins nets.

La réunion de ces deux dernières réactions a donné naissance à la FORMOL-NEOSTIBOSANE REACTION (de NATTAN-LARRIER) qui semble avoir une plus grande spécificité. Elle consiste à ajouter 4 gouttes

d'une solution de Néostibosan à 10 %, 0,5 cc de formol à 0,5 cc de sérum. La réaction, lorsqu'elle est positive, se traduit par un gros précité blanchâtre.

La REACTION AU SULFARSENOL proposée par CAMINOPÉTROS est la suivante : dans deux cm³ d'une solution de sulfarsénol à 2 % dans l'eau distillée, ajouter le sérum à examiner goutte par goutte : le sérum leishmanien donne un trouble opaque qui doit persister au moins jusqu'à la 5^e goutte, avoir son maximum vers la 20^e goutte et disparaître ensuite (inversion de la réaction).

La LACTO-GELIFICATION est l'application par NATTAN-LARRIER et GRIMARD-RICHARD, au diagnostic du Kala-Azar, de l'acido-gélification du sérum sanguin étudiée par KOPACZEWSKY. On la recherche en ajoutant deux gouttes d'acide lactique à un cm³ de sérum, ce qui détermine une gélification plus ou moins rapide de celui-ci. Il y a normalement une gélification en quelques heures, (temps variant selon la température extérieure).

La REACTION D'AURRICCHIO ET CHIEFFI au peptonate de fer est dérivée de la réaction de HENRY (mélano et ferro-floculation) trouvée constamment positive par TRENTZ au cours de la leishmaniose canine. AURRICCHIO et CHIEFFI constatent « l'insolita rapidita et la straordinaria intensita » de ces deux réactions dans le Kala-Azar. Après diverses expériences, ils choisissent, comme réactif, le peptonate de fer Merck. BERNARD, à Marseille, reprend leurs études et met au point la méthode qui lui réussit le mieux. Il s'arrête, après plusieurs essais et comparaisons, à l'emploi de la solution à 1/320^e de chloropeptonate de fer de Robin, et donne la technique suivante :

Prendre 3 tubes à essais et mettre dans chacun d'eux :

- 1° tube : 0,20 cc du sérum pathologique,
1 cc solut. à 1/320^e de peptonate de fer ;
- 2° tube : 0,20 cc de sérum normal,
1 cc solut. à 1/320^e de peptonate de fer ;
- 3° tube : 0,20 cc de solut. à 1/320^e de peptonate de fer.

(les deux derniers tubes servant de témoins.)

Agiter, mettre à l'étuve à 37°. Observer le mélange toutes les 10 minutes, jusqu'à la 40^e minute.

Dès la mise en contact celui-ci peut :

- rester limpide,
- se troubler faiblement,
- se troubler moyennement,
- se troubler fortement,
- se troubler très fortement,

par la suite le trouble peut augmenter, se stabiliser ou *précipiter*.

On notera les résultats somme suit :

sérum : limpide	floculation 0
sérum : troub'é faiblement.....	» +
sérum : troublé moyennement ..	» ++
sérum : troublé fortement	» +++
sérum : troublé très fortement ..	» ++++
sérum : présentant un précité.....	pr

Les réactions s'écriront ainsi :

Réaction nulle :

0 minute	0
10 minutes	0
20 minutes	0
30 minutes	0
40 minutes	0

réaction faible, douteuse sans valeur diagnostique :

0 minute	0	ou	+
10 minutes	+	ou	++
20 minutes	++	ou	++
30 minutes	+-	ou	pr
40 minutes	+++	ou	pr

réaction forte, nettement positive :

0 minute	++++	ou	++++
10 minutes	++++	ou	pr
20 minutes	pr	ou	pr
30 minutes	pr	ou	pr
40 minutes	pr	ou	pr

2. — CRITIQUE.

Ces procédés semblent tous faciles, rapides. Il y a, cependant de sérieuses critiques à faire sur :

- 1° — l'application de leurs techniques,
- 2° — leur interprétation,
- 3° — leur valeur diagnostique.

I. LEUR TECHNIQUE OFFRE DES DIFFICULTÉS DANS LA PRÉPARATION DU RÉACTIF. Trois causes d'erreur sont possibles :

- a) le produit actif,
- b) le taux de la solution,
- c) le solvant.

a) *Le produit actif.*

Variétés des produits : Le sel d'antimoine peut être un quelconque des sels organiques employés dans la thérapeutique. L'uréastibamine, le néostibosan, l'anthiomaline ont été tout à tour mis à l'épreuve : chaque essai a été plus ou moins concluant. Il en serait de même sans doute, avec tous les autres produits connus puisque CHORINE (85) pense que ce n'est pas l'antimoine lui-même (trivalent ou pentavalent) qui est responsable de la floculation, mais très probable-

ment des groupements phénoliques simples, tels que alcool ou phénol (ceux-ci précipitant le sérum du Kala-Azar à une concentration moindre que celle qu'il faut utiliser pour obtenir les mêmes résultats avec les sérums normaux).

Le sulfarsénol n'agirait aussi que par son groupement phénolique.

Les sels de fer utilisés sont très nombreux et tous ont donné des résultats plus ou moins appréciés. Ils n'agiraient, semble-t-il, qu'en abaissant le pH de 2 ou 3 décimales, ce qui provoque une plus intense floculation (CHORINE).

Pureté du produit : Le sel d'antimoine doit être de fabrication récente, car son oxydation trouble le résultat.

Des échantillons de formol différents (mais ayant une teneur équivalente en aldéhyde formique, donne des réactions de Nattan-Larrier dissemblables (D'OEL-SNITZ, RONCHÈSE, FAURE-BRAC, SARAILHÉ et DREVEY) (282).

b) *Le taux de la solution.*

Aucune précision nette sur ce taux : solution d'uréastibamine de 1 à 5 %, solution de néostibosan de 1 à 5 %, solution de peptonate de fer de 1 % à 1 pour 600. Chaque solution donne des résultats et chaque auteur semble avoir un taux de solution préféré.

c) *Le solvant.*

Les produits chimiques sont le plus souvent employés dissous dans de l'eau distillée, or celle-ci, comme nous l'avons vu, permet d'obtenir, seule, une réaction de floculation à partir du sérum leishmanien. Il semble donc logique de penser que c'est l'eau distillée qui permet en grande partie l'intensité des réactions d'Aurichio et Chieffi, de Chopra, de Camino-

pétros. Les différentes expériences faites avec des solutions en sérum physiologique d'uréastibamine et de néostibosan confirment cette hypothèse et prouvent que la participation active du corps chimique employé, si elle est vraie, est assez faible.

Nous retenons donc, comme seules techniques ou aucune cause d'erreur ne peut se glisser, ou est facile à éviter :

- les réactions à l'eau distillée,
- les réactions au formol,
- les réactions à l'acide lactique.

II. TOUTES CES RÉACTIONS SONT DIFFICILES A INTERPRÉTER.

- a) dans leur intensité,
- b) Dans leur aspect,
- c) dans le temps.

a) *L'intensité* de la floculation est variable (faible, moyennement forte, forte, très forte). Aucun procédé colorimétrique n'a pu permettre l'appréciation précise de l'intensité de la floculation. Sa mesure reste cependant possible au photomètre, mais il ne semble pas qu'on en ait retiré des résultats pratiques très satisfaisants, la densité de la floculation n'ayant aucun caractère de spécificité au cours du Kala-Azar (des réserves étant faites pour la « photométrofloculation à l'uréastibamine » de d'OELSNITZ (282) qui sera étudiée à propos des tests de guérison.)

Seule l'opacification du sérum, vue au cours de la formo-leucogel réaction, est d'une remarquable précision.

b) *L'aspect* de la floculation est d'appréciation délicate : ainsi dans la réaction de Chopra, il existe de fausses réactions qui demandent à l'observateur une parfaite connaissance et une longue expérimentation de celle-ci (266).

c) *Le temps* qui sépare l'apparition de la floculation du moment de la mise en contact du sérum avec le réactif est plus ou moins long. Les réactions à l'eau distillée, à l'uréastibamine, au néostibosan, à l'acide lactique doivent, pour avoir une certaine valeur, se produire presque immédiatement. La formoleucogel réaction peut se produire instantanément ou au bout de 10, 20, 40 minutes, une heure, deux heures et plus.

Il est certain qu'une réaction immédiate a une assez grande valeur, et plus de valeur qu'une réaction lente à apparaître ; une floculation très forte a plus de valeur qu'un léger trouble. Mais on voit quelles difficultés président à l'appréciation de la valeur diagnostique d'une floculation si elle est plus ou moins tardive ou plus ou moins faible.

La réaction au sulfarsénol (par sa réversibilité facilement visible) et la réaction au peptonate de fer (précipité indispensable) semblent seules échapper à ces dernières critiques.

III. VALEUR DIAGNOSTIQUE DE CES RÉACTIONS.

Cette valeur est fonction de trois propriétés :
sensibilité,
constance,
spécificité.

La réaction la plus *sensible* sera celle qui apparaîtra la première, aux toutes premières atteintes de l'organisme par la maladie, pour ne disparaître que la dernière.

La plus *constante* sera celle qui, recherchée sur un sérum leishmanien, sera positive dans la plus grande majorité des cas.

Une réaction est *spécifique*, lorsqu'elle est positive au cours du Kalar-Azar et qu'elle est négative en dehors de lui.

Il nous est très difficile de donner telle méthode comme la plus spécifique, telle autre comme la plus constante, telle autre enfin comme la plus sensible.

La diversité des opinions émises à ce sujet, nous est une preuve qu'aucune réaction ne semble posséder pleinement, totalement, l'une de ces qualités, la multiplicité des réactions proposées nous est une preuve qu'aucune ne possède ces trois qualités réunies.

3. — MECANISME.

Les différentes réactions de floculation du sérum décrites à propos du Kala-Azar sont d'ailleurs positives au cours d'autres affections. Quelques unes, même, peuvent s'obtenir à partir du sérum normal, moins nettes et beaucoup plus lentes. Il semble donc exister dans le sérum normal un ou plusieurs facteurs dont les variations seraient responsables de la facilité de floculation du sérum pathologique.

BRAHMACHARI, le premier, incrimine une fraction des protides sanguins, *dénommée globuline*, et pense tout d'abord que c'est à son augmentation que l'on doit la formation des globulin-tests. Par la suite on remarque que les réactions de floculation du sérum peuvent être positives alors qu'il n'existe pas d'augmentation du taux des globulines ; elles peuvent aussi rester négatives alors que celles-ci sont augmentées.

On a donc fait appel, pour expliquer la floculation du sérum, à des variations *quantitatives* et même *qualitatives* de la fraction des globulines qui précipite dans l'eau distillée : *l'euglobuline*.

Mais il semble bien que l'euglobuline ne soit pas le seul facteur de la floculation, et BENHAMOU et GILLES (28), en effet, pensent que dans le sérum l'euglobuline est maintenue en solution par :

Un facteur peptisant (NaCl-sels minéraux)

Un facteur de protection : la sérine, albumine stable et stabilisable par excellence ; et les complexes protides-lipides, émulsoides fortement hydrophiles et dispersés, colloïdes protecteurs.

Un facteur tensio-actif : les lipides et les lipoïdes, (en particulier la cholestérine), qui, en abaissant la tension superficielle, concourent à la dispersion et la stabilité des globulines peu hydrophiles.

Les sels minéraux jouant un rôle de second plan, on peut dès lors ramener les termes de comparaison entre les sérums normaux et anormaux à trois éléments principaux dont les rapports quantitatifs semblent commander la stabilité ou la labilité du sérum lors de la dilution aqueuse. Ce sont l'élément floculable, d'une part : l'euglobuline, et les deux éléments stabilisants, d'autre part : sérine et cholestérine.

BENHAMOU objective cette théorie par un rapport auquel il donne le nom d'*indice de floculabilité*.

$$\text{Indice de floculabilité} = \frac{\text{euglobuline}}{\text{sérine} + \text{cholestérine}}$$

La floculation du sérum représente donc un phénomène complexe dans lequel plusieurs facteurs sont à considérer : les *protides* du sérum d'une part, leurs *rapports* avec les autres constituants du sérum d'autre part.

Toute la question se ramène donc à l'étude des protides du sérum, et l'appréciation de leurs variations peut être très utile au point de vue diagnostic et de l'évolution du Kala-Azar.

D. Le syndrome protidique.

L'étude du syndrome protidique au cours d'un état morbide ne peut se poursuivre avec fruit qu'à condi-

tion d'être précédée de son étude à l'état normal, aussi rappellerons nous brièvement et schématiquement nos connaissances à ce sujet :

1. — Etat des protides dans le sérum sanguin. Définition.
2. — La sérum-globuline et de la sérum-albumine. Leur dosage.
3. — L'euglobuline et de la pseudo-globuline. Leur dosage.
4. — Intérêt pratique de l'étude du syndrome protidique.
5. — Le syndrome protidique au cours du Kala-Azar. Sa valeur diagnostique.

1. — *ETAT DES PROTIDES DANS LE SERUM SANGUIN. DEFINITION.*

On désigne sous le nom de protides sanguins l'ensemble des matières albumineuses contenues dans le sérum. Elles sont constituées par la réunion de plusieurs acides aminés et leur molécules sont toujours d'une extrême complexité : ABDERHALDEN n'a-t-il pas calculé que les 17 acides aminés trouvés à la base de la fraction globulinique des protides peuvent donner : 2.432.902.008.176.640.000 composés différents, sans compter les produits qui pourraient résulter de simples variations de proportions entre les éléments combinés !

De plus ces corps cristallisés s'unissent pour prendre une autre forme sous laquelle on les trouvera dans le sérum : l'état colloïdal.

Cette complexité moléculaire est encore accrue par leurs relations certaines, quoiqu'encore mal élucidées, avec les autres principes qui les entourent (lipides et sels, en particulier).

De plus ces complexes évoluent dans un système physico-chimique éminemment instable : le plasma, véritable trait d'union entre des cellules vivantes et un extérieur changeant ; celui-ci doit maintenir constamment un équilibre nécessaire à la vie et si souvent menacé. Il n'obtient ce résultat que grâce à la souplesse et à la labilité des multiples combinaisons de ses composants qui semblent pouvoir s'aider les uns les autres pour échapper aux diverses variations du système, (augmentation de l'un d'eux, variation du pH, de la température, etc), néfastes à leur existence. Les différentes théories proposées pour expliquer le maintien de cet équilibre, ainsi que les déséquilibres pathologiques ou expérimentaux, sont toutes fondées sur les rapports intimes qu'ont entre elles les différentes parties constituantes du sérum sanguin, sur les propriétés physiques et chimiques de chacune d'elles.

Mais l'étude de ces différents rapports et de ces diverses propriétés est rendue extrêmement difficile car on s'adresse à un assemblage de micelles colloïdales qui possèdent une *susceptibilité extraordinaire* vis-à-vis des réactifs d'investigation, et perdent sous leur action la structure architecturale qu'elles possèdent in vivo : elles se réunissent alors et s'agglomèrent en un *floculât* plus ou moins abondant, entraînant à leur suite une partie des autres principes, non albumineux, du sérum.

On a donc été conduit à envisager et à étudier différentes fractions des protides : celles qui flocculent et précipitent sous l'action de tel ou tel agent chimique, et celles qui ne le font pas. C'est ainsi que les 80 grammes de protides que contiennent approximativement 1.000 grammes de sérum ont pu

être divisés en (1) :

Sérum-albumine (2) (50 p. 1.000).

Sérum-globuline (30 p. 1.000).

Euglobuline (5 % de la sérum-globuline).

Pseudo-globuline.

Le rapport sérum-albumine/sérum-globuline étant égal à 1,66 (3).

2. — LA SERUM-ALBUMINE ET LA SERUM-GLOBULINE. LEUR DOSAGE.

Les caractères de ces deux fractions sont les suivants :

SERUM-GLOBULINE	SERUM-ALBUMINE
est précitée par :	n'est pas précitée par :
dilution simple ou accompagnée d'une légère acidification (Panum).	dilution simple et acidification.
solut. NaCl à saturation (Alex-Schmidt).	solut. NaCl à saturation.
acide carbonique (Hoppe-Seyler et Th. Weil).	acide carbonique.
solut. Sulf. mg. à saturation (Hammarsten).	solut. Sulf. mg. à saturation.
	précipitée par :
solut. Sulf. d'ammonium à 1/2 saturat. (Hofmeister, Porges et Spiro).	solut. Sulf. d'ammonium à saturation.
solut. Sulf. de soude à 1/2 satur. à 30° (Pinkus).	solut. Sulf. de soude à saturation. à 30°.

point iso-électrique à pH 5,5 point iso-électrique à pH 4,7.

La séparation des protides par les précipitations salines à différentes concentrations a permis le dosage de ces deux fractions.

- (1) Nous n'envisagerons pas l'étude des deux autres fractions protidiques (fibrogène et myxoprotéine de Piettre) qui n'offre aucun intérêt au cours du Kala-Azar.
- (2) La sérum-albumine est désignée par abréviation sous le nom de « sérine » (par les auteurs Français) et « albumine » (par les auteurs Indous, en particulier.) La sérum-globuline est désignée, par abréviation, sous le nom de « globuline ».
- (3) Les auteurs Indous envisagent un quotient albumineux inversé, c'est-à-dire le rapport globuline/sérine, celui-ci étant donc normalement égal à 0,60.

Nous donnons ci-contre un rapide exposé du principe des différentes méthodes employées :

A) *On peut faire porter la mesure sur la solution recueillie après filtration.*

B) *On peut peser le précipité obtenu.*

a) SUR LES SOLUTIONS RECUEILLIES APRES FILTRATION, DIFFERENTES FAÇONS DE PROCEDER :

Dosage réfractométrique de Robertson, basé sur le rapport entre la concentration des composants protéïniques du sérum et leur indice de réfraction.

Méthode colorimétrique de Wu, basée sur la teneur en tyrosine des diverses protéïnes plasmatiques et l'évaluation colorimétrique de cette tyrosine.

Méthode par dosage de l'azote de Howe, supposant que le rapport albumine/azote est constant, l'azote étant dosé par la méthode de Kjeldahl.

Ces différentes techniques offrant de multiples causes d'erreur on leur a préféré, semble-t-il, les procédés *gravimétriques*.

b) PROCÉDES GRAVIMÉTRIQUES.

Ceux-ci sont extrêmement nombreux, et le plus souvent on procède en dosant d'abord le taux des *albumines totales*, puis celui des *globulines*, on obtient par différence la quantité de sérine, (on peut aussi mesurer l'albumine totale puis la sérine (méthode de Kaiser), ou les globulines et la sérine, séparément.

Le dosage des *protides totales* ne semble pas donner lieu à beaucoup de controverses, (précipitation par l'acide acétique, par un mélange alcool-acétone, par l'acétone).

Dans le dosage des *globulines* nous ne retenons que les deux principes suivants : on peut les doser :

à partir du sérum normal,

à partir du sérum délipidé,

en les précipitant par des sels,

en les précipitant par l'acide carbonique.

Les différentes méthodes employées semblent témoigner de la part des chimistes le souci d'isoler la totalité des protides du sérum et de n'isoler qu'eux, d'en séparer deux fractions différentes, présentant chacune des caractères chimiques constants et solidement établis. C'est ainsi que l'on aboutit aux recherches critiques d'ADNOT et la méthode de dosage qu'il met au point.

Celui-ci prend comme premier soin *de rompre les liaisons lipides-protides* en délipidant d'abord le sérum par l'acétone. Cela lui permet de recueillir les protides totales qui précipitent par la même occasion. C'est à partir de ce précipité, redissous dans l'eau distillée, que l'on précipite les globulines de pH 5,5 par *l'acide carbonique*, pour en faire la pesée.

ADNOT prouve par la comparaison des résultats obtenus en employant diverses autres méthodes, que la sienne permet seule de définir deux fractions protidiques bien distinctes : la sérumalbumine et la sérumglobuline, et de les doser de façon homogène et constante, quelles que soient les variations des autres constituants du sérum pris comme échantillon.

L'auteur explique ce fait par les liaisons des protides au milieu de complexes excessivement variés, les protides se trouvant sous une forme telle, avant la délipidation, que leurs caractères de précipitabilité sont modifiés, modification si grande que l'on pouvait trouver des variations quantitatives là où il n'y avait que des *variations de l'état de liaison des protides avec les autres constituants du milieu*.

ADNOT explique aussi que les électrolytes employés à diverses concentrations pour précipiter la globuline ne permettent pas de définir nettement cette fraction des protides, les sels agissant bien en ramenant le pH de la solution du colloïde vers le pH, mais aussi

en tendant à ramener le potentiel critique dans la région du pH de la solution. Il y aurait donc, par leur emploi, élargissement de la zone de floculation, tandis que l'acide carbonique, ramenant le pH du sérum à 5,5, précipite électivement les globulines de pH 5,5 : CO_2 globulines (1).

La méthode d'ADNOT semble aujourd'hui unanimement employée puisqu'elle permet d'obtenir des résultats d'une constance rigoureuse.

3. — L'EUGLOBULINE ET LA PSEUDO-GLOBULINE. LEUR DOSAGE.

Le fractionnement des globulines en :

Euglobuline ;

Pseudoglobuline ;

a pour origine les discordances des résultats que l'on obtient dans le dosage de la globuline lorsque l'on emploie des méthodes différentes :

PANUM nomme globuline la fraction des protides qui précipitent par dilution simple ou par dilution accompagnée d'une acidification légère (acide acétique). HOPPE-SEYLER et Th. WEYL donne le même nom à la fraction précipitée par dilution accompagnée d'une acidification à l'acide carbonique.

HOFMEISTER appelle globuline la fraction des protides précipitée par une solution saline (sulfate d'ammonium à $1/2$ saturation).

Les fractions isolées par PANUM, HOPPE-SEYLER et Th. WEYL ne sont pas identiques à celles qu'isole HOFMEISTER puisque :

(1) Les CO_2 globulines obtenues à partir du sérum délipidé ne sont donc pas identiques, pour ADNOT, à celles que l'on obtient à partir du sérum non délipidé.

La globuline obtenue par *précipitation saline* et *dialysée* donne encore un précipité.

Le sérum *préalablement dialysé* donne encore un précipité sous l'influence d'une solution saline. (MARCUS HEMIL).

Il y a donc dans le sérum deux fractions globuliniques :

l'une insoluble dans l'eau distillée,
l'autre soluble dans l'eau distillée.

MARCUS HEMIL désigne la première sous le nom d'*euglobuline*, la deuxième sous le nom de *pseudoglobuline*.

Hofmeister, Porges et Spiro et Fuld donnent une définition de ces fractions :

Euglobuline : fraction qui précipite dans le sérum par une solution de sulfate d'ammonium au $\frac{1}{3}$ de saturation.

Pseudoglobuline : fraction qui précipite au dessus jusqu'à demie saturation.

HOWES dose ces deux fractions en les précipitant par une solution de *sulfate de soude* à différentes concentrations à 37°. (L'emploi du sulfate de soude permet de doser l'azote qui entre dans la constitution de chaque fraction grâce à la méthode de KJELDHAL, et d'avoir ainsi des résultats plus précis que par la simple pesée ou par l'appréciation de l'intensité de la floculation au photomètre).

L'euglobuline a donc des définitions différentes selon la façon dont on l'obtient :

à partir du sérum total ;
par précipitation saline,
par dialyse,
par dilution et acidification.
à partir des globulines ;

et l'accord est loin d'être complet sur la valeur chimique et l'identité des fractions ainsi obtenues. Par ailleurs, lorsque l'on emploie la même méthode de dosage, dans les conditions physiologiques, la teneur du même sérum en euglobuline et en pseudoglobuline est extrêmement variable (SANDOR).

4. — INTERET PRATIQUE DU SYNDROME PROTIDIQUE.

Ce rapide exposé des définitions de la sérum-albumine, de la sérum-globuline et de ses fractions, montre quelles difficultés éprouve le clinicien lorsqu'il s'agit de faire le choix d'une technique de dosage.

a) DU POINT DE VUE CHIMIQUE, en effet, la méthode d'ADNOT semble aujourd'hui admise par la plupart des chimistes, parce qu'elle donne des résultats constants et précis. Mais lorsqu'il s'agit de la séparation des *euglobulines* et des *pseudoglobulines*, les méthodes sont variables, nombreuses et il existe encore, au sujet de la valeur chimique des fractions ainsi séparées, des divergences profondes entre les chimistes les plus éminents. Il nous est donc impossible de nous former une opinion personnelle.

Nous ne retenons, à ce sujet, que la conclusion suivante : les euglobulines et les pseudo-globulines obtenues *par précipitation saline* ne correspondent pas aux fractions décrites sous le même nom et obtenues *par la dialyse du sérum*, (FREUND et JOACHIM en effet montrent que les fractions précitées par une solution de sulfate d'ammonium au 1/3 de saturation (Euglobulines) et celles qui précipitent à 1/2 saturation (Pseudo-globulines) *contiennent chacune des parties solubles et des parties insolubles dans l'eau distillée*.

b) DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE, nous remarquons

cependant que ce sont des biologistes qui ont consacré l'identité des deux fractions globuliniques, séparées de façon différentes (et différentes elles-mêmes). SENG, en effet, démontre que les anticorps du sérum diphtérique restent avec la fraction *pseudo-globulinique*, celle-ci étant obtenue par *dialyse*. Mais d'autres auteurs emploient avec autant de succès les méthodes de la *précipitation saline* et de la *dialyse* pour fractionner les immun-sérums (SANDOR).

Cela revient à dire que : les fractions globuliniques obtenues par des méthodes différentes et qui ne sont pas absolument identiques, présentent cependant une certaine communauté immunologique et un réel intérêt biologique.

c) DU POINT DE VUE CLINIQUE, par ailleurs, les variations du taux des protéines sanguines s'avèrent particulièrement constantes au cours des mêmes états pathologiques.

Dans les *maladies aiguës*, ANDRAL et GAVARRET signalent une hyperprotéïnémie, ENGEL fait la même remarque, puis SANDELOWSKY, dans la *pneumonie* ; puis ACHARD, GRIGAUT, CODOUNIS et BOUTROUX montrent que la globuline est augmentée et la sérine abaissée, le rapport sér./glob. étant abaissé, au cours des *maladies infectieuses*.

Dans les *affections chroniques*, on note une diminution de la sérine et un abaissement du quotient albumineux (*cirrhose hépatique*, *insuffisance hépatique*, *néphrose lipoïdique*, *tuberculose pulmonaire*, *syphilis*).

5. — LE SYNDROME PROTIDIQUE AU COURS DU KALA-AZAR.

Sa valeur diagnostique.

Dans le Kala-Azar, les albumines totales sont soit

augmentées (FABIANI, DENDALE), soit diminuées (BENHAMOU et AUBRY), soit normales (LLYOD et PAUL). BERNARD prouve que ces variations offrent peu d'intérêt au cours du Kala-Azar, certains sujets présentant une augmentation, une diminution ou un taux normal des protéines totales.

Le syndrome humoral du Kala-Azar est surtout caractérisé par :

Une augmentation de la globuline (augmentation portant essentiellement sur la fraction euglobulinique).

Une augmentation, une diminution ou un maintien à la normale du taux de sérine.

Une inversion du rapport sér./glob.

Ces modifications humorales, si elles sont à peu près constantes au cours de la leishmaniose, n'ont rien de spécifique, car elles peuvent se rencontrer au cours de nombreuses affections.

Elles n'ont donc, du point de vue diagnostic qu'une valeur de présomption.

En résumé : l'étude du syndrome humoral au cours du Kala-Azar s'avère difficile, puisqu'elle demande une connaissance approfondie des méthodes de dosage des protéines du sérum sanguin. Nous verrons, cependant, à propos des tests de guérison, tout l'intérêt qu'elle peut présenter, et nous verrons aussi les critiques que l'on peut faire à ces recherches.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il s'agit d'un malade qui vient consulter parce qu'il présente depuis un certain temps de l'asthénie, des

troubles digestifs variés, une perte de l'appétit, et surtout de la fièvre. Il est amaigri, pâle, jaune cha-mois, sa rate est augmentée de volume, lisse, mobile non douloureuse ; son foie est légèrement hypertrophié, non douloureux. La formule sanguine montre une anémie considérable, une leucopénie accompagnée de monocytose.

Ce tableau clinique est celui d'une splénomégalie fébrile avec anémie, leucocytose et mononucléose, et il pose le problème des « splénomégalies en Afrique du Nord. »

Nous ne retiendrons, du point de vue diagnostic, que :

— Les syndromes de Banti et ces splénomégalies cryptogénétiques, si particulières à notre pays et sur lesquelles l'école Algérienne a insisté (P. GOINARD, COSTANTINI, LOMBARD, NANTA et PINOY).

— Ces cirrhoses si spéciales de l'indigène Algérien, dans lesquelles il existe une anémie et une splénomégalie, et qui ne sont pas toujours éthyliques ni syphilitiques (P. MARILL).

— Les hépato-splénomégalies Algériennes, syphilitiques ou paludéennes.

Ce sont surtout les splénomégalies paludéennes, avec grosse anémie que l'on rencontre chez l'indigène algérien, vieux paludéen, souvent réinfecté, et qui se prête mal à la thérapeutique.

LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC.

Les signes cliniques ne permettent pas de faire le diagnostic.

La formule sanguine, si elle permet parfois d'éliminer certaines maladies (maladie de Hodgkin, de Von Jask et Luzet, leucémie), ne peut en tout cas, jamais, affirmer celui de Kala-Azar : une pareille leucopénie étant la règle chez les vieux paludéens.

Les réactions de floculation du sérum, que l'on pratiquera systématiquement, ne permettent pas, non plus le diagnostic. *Elles peuvent toutes être positives*, et à un degré très élevé, dans les splénomégalias palustres comme dans les splénomégalias leishmaniennes, même celles que l'on considérerait comme spécifiques, telles que la réaction au peptonate de fer d'AURRICHIO et CHIEFFI. Nous avons, en effet recherché fréquemment cette réaction de floculation sur les malades du service de M. le Professeur LEBON, et nous l'avons trouvée positive chaque fois qu'il s'agissait d'une splénomégalie fébrile, simulant le Kala-Azar, mais ne relevant pas de cette étiologie (1).

Les variations du taux des protéines sanguines sont aussi fréquentes et identiques à celles que l'on trouve au cours du Kala-Azar, dans bien des splénomégalias que nous avons examinées.

Le traitement quinique d'épreuve est à repousser ; il est sans danger, sans doute (encore qu'il puisse aggraver parfois les troubles sanguins), mais il entraîne toujours une perte de temps *plus ou moins longue* qui est préjudiciable à l'institution d'un traitement stibié efficace. Par ailleurs, et dans un autre ordre d'idées, le traitement quinique ne doit jamais être institué sans *recherche préalable du parasite*, puisqu'il gêne, par la suite, la confirmation du diagnostic par ce procédé, le traitement d'épreuve n'est donc justifié qu'après l'échec d'investigations nombreuses et minutieuses.

A ces méthodes de diagnostic de présomption, il faut donc opposer la *sécurité des recherches parasitologiques* qui, seules, peuvent rapidement donner un diagnostic de certitude.

(1) Ces constatations diminuent notablement la valeur des réactions de floculation du sérum, lorsqu'il s'agit d'une région comme la notre où les splénomégalias sont extrêmement fréquentes (beaucoup plus sans doute que dans la métropole), et rarement leishmaniennes.

DEUXIÈME PARTIE

LA Médication Antimoniée

CHAPITRE I

LES DERIVES ANTIMONIES

1. — *Introduction.*
 2. — *L'Antimoine.*
 3. — *Les dérivés Stibiés.*
 4. — *Mode d'administration.*
 5. — *Posologie de base.*
-

CHAPITRE II

LE CYCLE DE L'ANTIMOINE DANS L'ORGANISME

1. — *Elimination.*
 2. — *L'Antimoine qui reste dans l'organisme.*
 3. — *Toxicité.*
-

CHAPITRE I

LES DÉRIVÉS ANTIMONIÉS

1. — *Introduction.*
 2. — *L'antimoine.*
 3. — *Les dérivés employés dans le Kala-Azar.*
 4. — *Mode d'administration.*
 5. — *Posologie de base.*
-

INTRODUCTION

Il y a 25 ans à peine la thérapeutique du Kala-Azar était inexistante et les différents traitements employés restaient inefficaces. En l'absence de traitement spécifique on administrait au malade des médications symptomatiques, (anti-thermiques, anti-anémiques).

En 1914, l'ANTIMOINE, préconisé par DI CRISTINA et CARONIA, fut rapidement considéré comme l'*agent spécifique* de cette affection dont le pronostic s'améliora immédiatement. Les succès obtenus par l'antimoine firent oublier les autres médications, et celles-ci ne furent plus guère employées qu'à l'extrême début de la maladie, à la période d'hésitation diagnostique.

Mais le traitement stibié restait encore impuissant dans bien des cas de leishmaniose particulièrement résistante. Il parut donc utile de lui associer, parfois, les médications symptomatiques à titre d'*adjuvants*, et celles-ci furent améliorées, furent augmentées. Il parut même utile d'avoir recours à de nouveaux traitements, médicaux ou chirurgicaux.

Le traitement chirurgical, par *splénectomie*, préconisé par SMITH, ALVAREZ et SALAZAR DE SOUZA, ne semble pas devoir remplacer le traitement stibié puisque des injections massives d'antimoine ont été nécessaires pour guérir le malade qui avait supporté l'intervention, comme le prouvent les observations de PRAT, d'ABRAMI, GRÉGOIRE et WALLICH, de MARTIN, etc..

De nouveaux produits antimoniés furent peu à peu créés. Grâce à leur plus grande activité, grâce aussi à leur emploi plus judicieux, les échecs, les accidents se firent plus rares. Et l'antimoine a repris la première place dans la thérapeutique du Kala-Azar : *il reste bien le seul agent spécifique.*

Nous verrons cependant tout l'intérêt que présentent les thérapeutiques adjuvantes ou supplétives, à l'occasion du traitement de la stibio-intoxication, de la stibio-intolérance et de la stibio-résistance.

L'ANTIMOINE

Connu dans l'antiquité (où il fut confondu avec son sulfure) et déjà cité par PLINÉ, l'antimoine était appelé Stimmi par les Grecs, Stibium par les Romains (d'où le symbole Sb). Son usage comme médication interne fut préconisé pour la première fois au XV^e Siècle par BASILE VALENTIN, moine d'Erfurth. L'antimoine devint vite au Moyen-Age une panacée universelle ; on lui attribua même des qualités nobles

qui lui valurent le nom de régule (petit roi). Toujours est-il que son emploi donna lieu bien souvent à d'âpres discussions entre les médecins.

Ce fut la dispute de l'antimoine qui dura pendant plus d'un siècle. PARACELSE, au XV^e Siècle, vante ses propriétés, mais le parlement, en 1556, déclare l'antimoine poison, ce qui n'empêche pas au XVII^e Siècle, RENAUDOT d'écrire « le panégyrique de l'antimoine justifié et triomphant ». Puis GUI-PATIN dans « la martyrologie de l'antimoine ou le témoignage de la vertu émétique », donne le nom des malades qui sont morts à la suite du traitement stibié. Ce dernier écrivait avec amertume qu'« il courait une pièce fort secrète touchant le mérite de quelques docteurs qui avaient par la caba'e de GINAULT, signé que l'antimoine était un excellent remède ». « A dire vrai, ajoute GUI-PATIN, tous ces maîtres-seigneurs ne sont que le fretin et la racaille de l'école.»

Cette lutte fut surtout celle des partisans de la médication galénique qui avait droit de cité à l'époque, et des partisans de la médication chimique naissante.

En 1667, tout de même, les vertus curatives de l'antimoine sont reconnues, et le vin émétique est inscrit au Codex. Au XIX^e Siècle, TROUSSEAU emploi ce médicament pour combattre la pneumonie et le rhumatisme articulaire.

Cette médication fut de plus en plus abandonnée et seul l'antimoine diaphorétique lavé (oxyde d'antimoine) et le kermès minéral (oxysulfure d'antimoine) conservèrent leurs défenseurs, grâce à leurs propriétés vomitives et surtout *expectorantes*.

L'antimoine, cependant, connut une vogue nouvelle lorsque l'on décrivit l'action *parasiticide* de l'émétique. NICOLLE, en 1906, puis PLIMER et THOMSON, appliquent la médication stibiée aux Trypanosomiasés.

MANSON puis VIANNA et MACHADO en 1913, traitent avec ce médicament les formes cutanées de la leishmaniose américaine. En 1914, DI CRISTINA et CARONIA ont recours aux produits antimoniés pour traiter le Kala-Azar. CASTELLANI, puis ROGERS, MACKIE, HUME et BRAHMACHARI aux Indes, emploient ce nouveau traitement avec succès.

Depuis on a trouvé sans cesse des applications thérapeutiques nouvelles à l'antimoine : filarioses, granulomes, maladie de Hodgkin (SCALA et CHEVALLIER), maladie de *Nicolas-Favre* (CHEVALLIER et LEVENT), bilharzioses (CRISTOPHERSON), sclérose en plaques.

L'antimoine semble donc devoir occuper une place de plus en plus importante dans la thérapeutique et cela explique sans doute la multiplicité des recherches chimiques faites pour diminuer la toxicité de ses combinaisons médicinales, et pour faciliter son emploi.

LES DÉRIVÉS STIBIÉS EMPLOYÉS DANS LE KALA-AZAR

Si l'on a pu employer l'antimoine à l'état métallique (injections intra-veineuses d'antimoine colloïdal par PLIMMER et BATEMAN et BRAHMACHARI) on accorde aujourd'hui la préférence à ses dérivés.

Chimiquement l'antimoine, métalloïde extrêmement voisin de l'arsenic, peut fonctionner comme élément *trivalent* ou comme élément *pentavalent*. Ses dérivés à action spécifique dans la leishmaniose se ramènent à deux types (TIFFENEAU (339), SCHMIDT (321) :

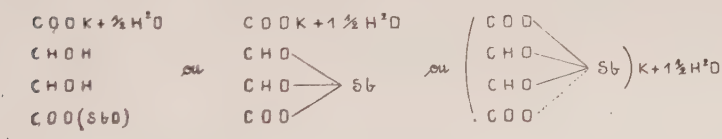
1. — *Les dérivés de l'antimoine trivalent*, dans lesquels l'antimoine n'étant par directement lié au carbone constitue un *type minéral*.

2. — *Les dérivés de l'antimoine pentavalent*, représentés par les sels de l'acide amino-phényl stibinique (ou Stibatoxyl) et les associations de cet acide. Dans ceux-ci l'antimoine directement lié au carbone, constitue un *type organique* (analogue à l'atcxy).

A. Les dérivés de l'antimoine trivalent.

Les plus employés sont l'émétique de potasse, l'émétique de soude, la Fouadine, l'Anthiomaline.

a) *L'EMETIQUE DE POTASSE* (ou émétique, ou tartre stibié). C'est l'antimonio-tartrate de potassium, lequel répond aux formules suivantes :



Il contient 36,6 % d'Sb métallique et fut le premier employé dans le traitement du Kala-Azar par l'école Italienne, en solution à 1 ou 2 %, dans de l'eau distillée ou du sérum physiologique.

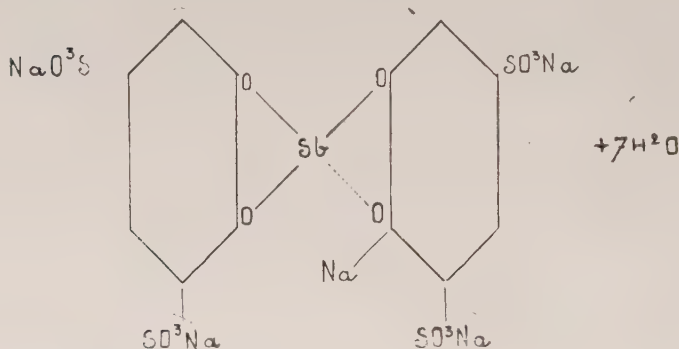
b) *L'EMETIQUE DE SODIUM* (ou Stibial).

Ce produit correspond à la même formule que l'émétique de potasse (Na au lieu de K). Il fut rapidement préféré au tartre stibié par CRISTOPHERSON et ROGERS aux Indes, puis par BRIZARD et TERRIEN, D'ELSNITZ, GIRAUD, CARCOPINO, RUMPELMAYER en France. Le Stibial contient 37,9 % d'Sb métallique. Il est présenté par les laboratoires Rhône-Poulenc en solution à 2, 3 et 6 %.

c) *LA FOUADINE* (ou Néo-antimosan).

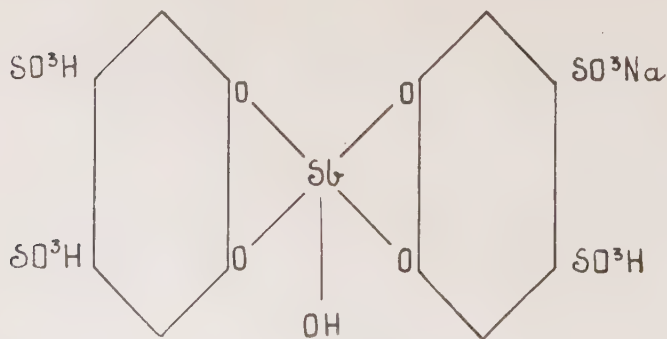
La Fouadine a succédé à l'antimosan qui n'est plus fabriqué. Sa formule correspond à l'association de

l'Sb trivalent à deux molécules pyrocathéchine disulfonée :



(dans l'antimosan le potassium remplaçait le sodium)
La ligne pointillée de la formule montre une valence secondaire qui est particulièrement importante pour la stabilité de la combinaison (1).

- (1) Pour TIFFENEAU (339) l'Antimosan et La Fouadine seraient des dérivés de l'acide antimonique dans lequel l'antimoine *pentavalent* n'étant pas directement lié au carbone garderait un type métallique. La formule donnée par l'auteur est la suivante :

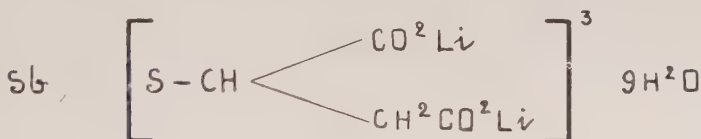


La Fouadine et l'Antimosan nous apportent donc un exemple des variétés constructives que peut prendre l'antimoine.

Ce médicament fut employé aux Indes et en Egypte (surtout dans les bilharzioses) et en France par D'ÆLSNITZ et RAYBAUD qui n'en obtiennent pas des résultats bien satisfaisants dans le traitement de la leishmaniose interne (2).

d) *L'ANTHIOMALINE.*

L'Anthiomaline est une combinaison de l'antimoine trivalent avec un composé organique: le thiomalate de lithium. La formule de cet antimonio-thiomalate de lithium correspond à :



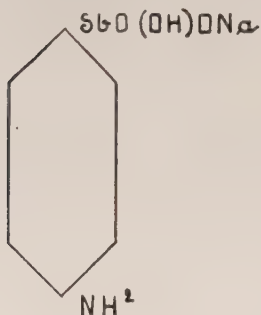
Ce produit contient 16 % d'antimoine métallique environ. On l'emploie en France et dans les colonies (NOBÉCOURT, DUMAS et PRÉTET, RATHERY, DEROT et CONTÉ, LE HULUDUT). Son usage est devenu courant dans la leishmaniose humaine et surtout canine (AUGIER et FAURE-BRAC) et aussi dans la maladie de Nicolas-Favre (DAROZE-SEZARY).

B. Les dérivés de l'Antimoine pentavalent

Ce sont les dérivés de l'acide amino-phényl stibinique. Ils sont extrêmement nombreux et les plus

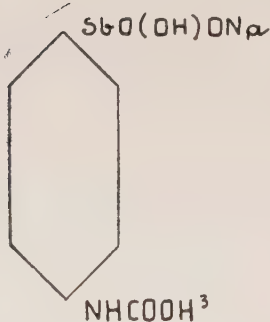
(2) Il semble que les dérivés de l'antimoine trivalent soient les médicaments spécifiques des *bilharzioses* et des *trypanosomiasés* (KHALIL, SCHMIDT, ROHEL), tandis que les dérivés de l'antimoine pentavalent seraient spécifiquement actifs au cours du Kala-Azar et du granulome végétarien.

employés sont les sels de sodium, de diéthylamine, un dérivé acétylé, une combinaison avec l'urée. (1)



a) *LE STIBAMINE* est le para amino phényl stibinate de sodium. Il répond à la formule ci-contre :

Son emploi fut abandonné à l'apparition des autres produits.



b) *LE STIBENYL* (acétyl-p. amino-phényl stibinate de sodium) correspond à la formule ci-contre :

Il contient 33,3 % d'Sb métallique. Ce produit qui fut fort employé tant en Asie qu'en France, n'est plus fabriqué aujourd'hui, en raison de sa toxicité.

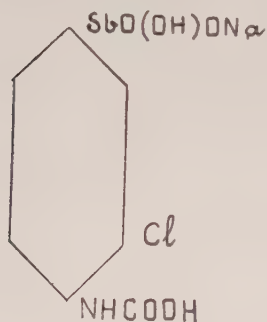
c) *L'UREA-STIBAMINE* (combinaison d'urée et d'acide p. amino phényl stibinique) contient 36,9 % d'Sb métallique. Elle est employée en solution de 5 à 10 %. BRAMACHARI et les médecins de l'Inde en obtiennent des résultats merveilleux.

(1) On classe aussi les dérivés antimoniés thérapeutiques en :

<i>sels minéraux :</i>	émétique de potasse, émétique de soude.
<i>sels organiques :</i>	
<i>trivalents :</i>	fouadine, anthiomaline,
<i>pentavalents :</i>	dérivés de l'acide amino phényl stibinique.

En France ce produit donna aussi des guérisons remarquables (TROISIER, D'ELSNITZ, GIRAUD, etc), mais sa formule ne répondant pas aux lois françaises, l'uréastibamine ne peut plus être importée. Son usage est donc devenu impossible dans nos régions.

d) *LE STIBIONAL*, préparation Italienne contenant 0,018 d'Sb par cc, a donné de bons résultats à LEREBoullet, CHABRUN et BLAISE.



e) *LE STIBOSAN*, (formule 471 de VON HEYDEN est un méta-chloro para diéthyl amino-phényl stibinate de Sodium. Il correspond à la formule ci-contre :

f) *L'ANTIMONYL-STIBENYL* est la formule 482 de VON HEYDEN.

g) *LE NEOSTAM* de HENRY est un glucoside azoté du para amino phényl stibinate de soude. Il contient 30 % d'antimoine métallique.

h) *LE NEOSIBOSAN*, est le p. amino phényl stibinate de diéthylamine, il contient 42 % d'antimoine métallique. Il est présenté sous la forme d'une poudre jaunâtre que l'on dissout extemporanément (solution à 25 % surtout) avant l'emploi. Utilisé pour la première fois aux Indes par NAPIER, ce médicament devint vite d'un emploi courant tant en Asie que dans le bassin méditerranéen et donna d'excellents résultats.

Il semble devoir être remplacé aujourd'hui, aux Indes, par le solustibosan.

i) *LE SOLUSTIBOSAN.*

Ce produit est la solution isotonique d'un *hexonate de l'antimoine pentavalent*, contenant 27 % d'antimoine métallique. Une mention spéciale doit lui être réservée puisqu'il représente les derniers progrès de la thérapeutique stibiée, comme semblent le prouver les communications de NAPIER et CHAUDURI, de STRUTHERS et LIN, de YATES, de WEESE, de KIKUTH et SCHMIDT, de KENTENICH, de BENHAMOU. Nous aurions, personnellement, été heureux d'avoir un échantillonnage de ce nouveau médicament, mais son importation en France n'est pas encore chose résolue. Cependant, grâce aux travaux précis dont il fut l'objet, nous pourrions démontrer l'intérêt réel que l'on doit accorder à ce dernier venu dans le formulaire thérapeutique.

MODES D'ADMINISTRATION DES PRODUITS STIBIÉS

Dans le bassin méditerranéen où le Kala-Azar frappe particulièrement l'enfant, l'administration de l'antimoine fut souvent un problème délicat : les premiers produits stibiés employés, en effet, avaient peu d'activité lorsqu'ils étaient employés per os, tandis que l'injection intra-musculaire était dangereuse et que la voie intra-veineuse présentait toujours une certaine difficulté (puisque'elle n'est possible, chez l'enfant, que dans la veine jugulaire rendue turgescente par les cris du petit malade).

La *VOIE BUCCALE* fut recommandée par CASTELLANI qui donne la formule suivante :

tartrate d'antimoine	0,65
bicarbonate de soude	4
glycérine	62

eau chloroformée	62
eau distillée	186

(deux cuillerées à café, trois fois par jour). Cette solution est généralement mal supportée par l'estomac et n'a qu'une très modeste efficacité.

LA VOIE RECTALE paraît séduisante à première vue, si l'on en juge par les grands services qu'elle rend de plus en plus au cours de nombreuses affections infantiles. Dans le Kala-Azar, SAHA propose des injections d'émétique de soude en solution à 25 %. Mais ces injections provoquent une irritation douloureuse qui en contre-indique généralement l'emploi (D'ELSNITZ).

LES ONCTIONS CUTANÉES au niveau de la région splénique avec une pommade de 5 à 10 % d'Sb métallique pulvérisé dans la lanoline n'ont pas d'effets thérapeutiques très apparents.

LES INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES ont été tentées d'abord avec l'émétique de potasse par CASTELLANI qui employait la formule suivante :

tartre stibié	1
glycérine	30
solution phéniquée à 2 %	40

Ces injections sont très douloureuses, et elles provoquent très souvent de vastes abcès nécrotiques de la région de la fesse. Le stibial ne peut pas être injecté par cette voie. L'injection intra-musculaire est obligatoire pour l'anthiomaline et la fouadine, elle est facultative pour les dérivés de l'antimoine pentavalent.

L'INJECTION INTRA-VEINEUSE est le procédé de choix pour administrer l'émétique (solution à 2 %). C'est un mode d'application facultatif pour les sels

organiques tels que l'Uréastibamine, le Solustibosan, le Néostibosan.

L'expérience prouve cependant à LLYOD et PAUL, à GIRAUD, à D'ÆLSNITZ et à la majorité des médecins que la voie intra-veineuse doit toujours être employée de préférence, même chez l'enfant si cela est possible.

L'INJECTION SOUS-CUTANNEE est possible avec certains produits. Elle fut surtout employée sur des animaux de laboratoire. (ROEHL). WEESE rappelle à propos du solustibosan, qu'elle ne donne lieu à aucunes réactions locales graves, mais qu'il faut cependant lui préférer l'injection intra-veineuse.

POSOLOGIE DES SELS D'ANTIMOINE

La posologie des différents composés stibiés n'est pas fixée de façon précise : elle varie selon les auteurs et, pour chacun d'eux, selon la forme clinique, la gravité de l'affection, et surtout selon le *poids* du malade. Elle sera fondée sur la connaissance approfondie des différents tests qui feront l'objet du chapitre suivant. Nous nous bornerons donc ici à donner les doses usuelles courantes de chaque injection, les doses totales moyennes à injecter pour une série d'injections, et cela seulement pour les produits les plus couramment employés. Ces données sont des *chiffres de base* dont on verra l'application pour chaque cas particulier.

STIBIAL (injections intra-veineuse).

Présentation : ampoules de 2 cc, dosées à 0,02, 0,04, 0,06 par cc.

Enfants : débiter par 0,01 à 0,02. Elever les doses jusqu'à 0,04 ou 0,05 au dessus de 3 ans ; 0,06 à 0,07 jusqu'à 10 ans, 0,08 à 0,10 au dessus de 10 ans. Dose

totale : jusqu'à 5 ans, 0,50, au dessus de 5 ans 0,10 par année d'âge.

Adultes : débiter par 0,02 à 0,03, augmenter progressivement jusqu'à 0,10. Dose totale : 1,80 à 2 gr.

LEMIERRE, LÉON KINDBERG et BERNARD ont pu appliquer des doses de 0,20 à 0,50 à chaque injection ; KLIPPEL et MONNIER-VINNARD arrivent à une dose totale de 3 gr. 70. En revanche CARNOT et LIBERT, D'ÆLSNITZ ont observé des malades qui supportent difficilement la dose de 0,10.

ANTHIOMALINE (injections intra-musculaires seulement).

présentation : ampoules de 1 et 2 cc (1cc : 0,01 Sb)

adultes : tâter la susceptibilité du sujet avec 1cc, puis donner 2 cc et 3 cc. Dose totale : 15 à 20 injections.

enfants : 1/4 de cc, puis 1 cc jusqu'à 30 kg.

enfants : 1/4 de cc, puis 1 cc et 2cc jusqu'à 45 Kg.
dose totale : 10 à 20 injections.

FOUADINE (injections intra-musculaires seulement).

adulte de 60 kg. : 3 cc, 5 puis 5 cc 10 injections.

enfants : 1 cc par 10 kg. de poids. Dose de début moindre. Dose totale : autant de cc que l'enfant pèse de kg.

présentation : ampoules solution à 6,3 % (1cc : 0,0085 Sb).

UREA-STIBAMINE.

BRAMHACHARI établit comme suit sa posologie : 0,01 chez le nourrisson, 0,02 à 0,10 chez l'enfant ; 0,05 à 0,20 chez l'adulte. Nombre d'injections : 12 environ.

NEOSTIBOSAN.

Présentation: ampoules contenant 5, 10, 20, 30 Cgr de poudre à dissoudre dans l'eau distillée.

nourrissons, enfants de 2 ans : 0,05 à 0,10.
 enfants de 2 à 4 ans : 0,05, 0,10 puis 0,20.
 enfants de 5 à 9 ans : 0,10, 0,20 puis 0,25.
 enfants de 10 à 15 ans : 0,10 puis 0,30.
 adultes : 0,20 puis 0,30 puis 0,45.
 nombre d'injections : de 8 à 20.

SOLUSTIBOSAN.

présentation : ampoules de 2, 4, 6 cc, flacons de 30 et 60 cc.

enfants jusqu'à 2 ans : 1 à 2 cc.

enfants de 2 à 4 ans : 2 cc

enfants de 5 à 9 ans 2 et 4 cc.

enfants de 10 à 15 ans : 4 à 6 cc.

adultes : 6 cc.

pour les premières doses. Doubler la dose suivante, puis atteindre la dose totale donnée dans le tableau ci-contre :

poids du malade	dose totale	poids du malade	totale dose
kilogs	cc.	kilogs	cc.
9	6	40,5	54
4,5	12	45	60
13,5	18	49,5	66
18	24	54	72
22,5	30	58,5	78
27	36	63	84
31,5	42	67,5	90
36	48		

Avec tous les produits dont la posologie vient d'être indiquée, la conduite de la cure offre les mêmes modalités : injections massives ou légères, faites tous les jours, tous les deux jours, ou plus espacées ; série d'injections, courte ou longue, unique ou répétée. Ces modalités seront étudiées plus longuement dans un chapitre ultérieur.

CHAPITRE II

LE CYCLE DE L'ANTIMOINE DANS L'ORGANISME

Lorsque l'antimoine a été introduit dans l'organisme, que va-t-il devenir ? Va-t-il seulement passer dans le sang pour être rapidement éliminé, va-t-il être gardé ou non par l'organisme ? Quelles vont être les réactions diverses de l'organisme vis-à-vis de cet agent chimique ? Ces questions se ramènent à l'étude approfondie de 3 problèmes :

- *l'élimination de l'antimoine ;*
- *l'antimoine qui reste dans l'organisme ;*
- *la toxicité de l'antimoine.*

ELIMINATION

L'élimination des produits ingérés par l'organisme ou administrés à celui-ci a, de tout temps, préoccupé le thérapeute ; quand un produit n'est pas éliminé en totalité, il faut considérer qu'il y a *fixation* ou *ré-tention* du produit.

On sait que d'une manière générale, une élimination insuffisante est la preuve d'une déficience organique des émonctoires (foie et surtout reins), et c'est pourquoi on administre souvent au malade, à titre expérimental, certains produits colorés (bleu

de méthylène, rouge congo), ou certains produits facilement décelables dans les urines (phénolsulfone phtaleïne), ou plus facilement encore de l'eau, pour s'assurer ensuite du rythme de l'élimination de ces substances et mesurer ainsi le fonctionnement de ces organes excréteurs. Il résulte de leur défaillance que certains produits ingérés, même à très petites doses, produisent parfois des accidents graves, parce qu'ils ne sont pas éliminés (saturnisme, par exemple).

Il est donc très utile d'étudier l'élimination de l'antimoine, injecté dans un but thérapeutique, car cette étude nous rendra de grands services pour expliquer certaines variations évolutives du Kala-Azar et certaines modifications à apporter au traitement.

L'antimoine est éliminé surtout par les urines ; les matières fécales en contiennent toujours pendant les premiers jours (même lorsque l'antimoine n'est pas administré par voie buccale), mais en très petite quantité; l'antimoine serait alors excrété par le foie et par la muqueuse du côlon, d'après WEESE.

La salive, la sueur, le lait n'en contiennent jamais (KHALIL).

Cette élimination est variable selon :

l'état de l'organisme,
la voie d'administration,
la composition du produit,
le rythme des injections.

A. L'état de l'organisme.

L'antimoine étant éliminé par le foie et surtout par les reins, c'est l'état de ces deux organes qui conditionne son excrétion : l'élimination sera donc défectueuse si le foie et les reins du malade présentent déjà des déficiences physiologiques, *avant l'infestation*

leishmanienne, ou bien si cette infection même est responsable, *d'emblée ou à la longue*, de l'apparition d'un syndrome hépatique ou rénal.

Le foie semble toujours très rapidement touché, quoique très discrètement, au cours du Kala-Azar, mais la participation de cet organe à l'élimination de l'antimoine est si minime, que cette notion offre peu d'intérêt. La *fonction de fixation* du foie paraît plus importante et ce rôle anti-toxique n'est pas négligeable, comme nous le verrons.

Le rein est rarement lésé d'emblée par l'infestation leishmanienne : le Kala-Azar, en effet, est une maladie assez trainante ou tout au moins subaiguë, aussi le rein n'est-il touché que parce que l'affection dure un certain temps.

MALARDI, le premier a montré que l'élimination de l'antimoine était beaucoup plus lente lorsque le sujet était en état de déficience physique et très touché par la maladie. Les observations cliniques confirment parfaitement ce fait. C'est pourquoi, sans doute, lorsque le traitement est appliqué tardivement au malade atteint de Kala-Azar, il se produit souvent de graves phénomènes d'intoxication qui assombrissent notablement le pronostic. Or, dans le bassin méditerranéen où le Kala-Azar n'est pas aussi fréquent qu'en Asie, et où le diagnostic peut errer quelques fois un certain temps, le traitement est bien souvent entrepris avec du retard. Aux Indes, au contraire, la maladie est extrêmement fréquente et il existe là-bas de véritables dispensaires anti-leishmaniens (analogues à nos dispensaires anti-vénériens). On recherche, d'emblée, la présence de leishmanies dans la rate ou le foie des individus qui présentent fièvre, anémie, splénomégalie, ou même seulement, divers troubles prémonitoires d'une infection. Le traitement est donc

toujours rapidement appliqué et cela explique sans doute bien des différences évolutives entre le Kala-Azar méditerranéen et le Kala-Azar Indou.

B. Le mode d'administration.

BOYD et ROY (51) injectent la même dose de néostibosan, (300 mmgr. du produit, 123 mmgr. d'Sb métallique) par la voie veineuse et par la voie intramusculaire. Leurs résultats sont les suivants :

Dose d'Sb excrétée :

	néostibosan I.V	néostibosan I.M.
1 ^{er} jour	1 %	1,5 %
2 ^e jour	6 %	3 %
3 ^e jour	41 %	34 %

L'élimination est donc plus rapide après l'injection intra-veineuse.

C. La composition du produit antimonié.

Pour comparer l'élimination des divers produits employés il est indispensable de se placer dans des conditions expérimentales identiques, et c'est pourquoi nous envisagerons l'excrétion de l'antimoine, sous des formes différentes, après l'injection d'une *dose unique*.

a) *EMETIQUE DE POTASSE*. — DI CRISTINIA et CARONIA, puis MALLARDI (212) constatent que l'élimination de tartre stibié injecté dans les veines d'un enfant atteint de Kala-Azar, se fait en 3 ou 4 jours. Mais BRAHMACHARI et SEN (54) trouvent des traces d'antimoine 46 jours après l'injection, 1/15 environ de l'antimoine injecté étant éliminé en 24 heures et 1/4 environ dans les 7 jours qui suivent. Ces résultats sont extrêmement différents, et cela sans doute parce que les méthodes de dosage employées ne sont pas les mêmes. On doit certainement accorder plus de

crédit aux résultats de Brahmachari qui correspondent parfaitement aux conclusions de nombreux auteurs, à savoir que *l'antimoine s'élimine très lentement*.

b) *EMETIQUE DE SOUDE*. — BOYD et ROY (51) montrent que, après l'injection intra-veineuse d'une dose unique de ce produit, l'élimination est la suivante : 2,5 % le premier jour, 2 % le deuxième jour et 1 % le troisième jour.

Ces auteurs ne s'attachent pas à l'étude de l'élimination après des injections répétées.

c) *ANTHIOMALINE*. — Mlle TISSIER (340) donne seulement des résultats qualitatifs de l'élimination de ce produit : celle-ci, rapide dans les premiers jours, se ralentirait par la suite et serait terminée au bout de deux ou trois jours.

d) *UREA-STIBAMINE*. — BRAHMACHARI (in KALLIL) observe que 30 à 40 % d'urée-stibamine est excrétée par l'urine dans les premières 24 heures qui suivent l'injection intra-veineuse, et seulement 6 % dans les deuxièmes 24 heures. Il n'étudie pas l'élimination après plusieurs injections.

e) *NEOSTIBOSAN*. — BOYD et ROY (51) trouvent que, après l'injection intra-veineuse de néostibosan, 40 % du produit est éliminé dans les premières 24 heures, 6 % dans les deuxièmes 24 heures et 1,5 % dans les troisièmes 24 heures.

WEESE (355), faisant l'expérience chez le chien, trouve 50 % du produit dans les urines au cours des premières 24 heures. De plus l'élimination de ce dernier médicament se produit avec un certain retard après l'injection.

f) *SOLUSTIBOSAN*. — WEESE (355), après une injection intra-veineuse de solustibosan, chez le chien (dose injectée : 130 cc, soit 100 mmgr. d'Sb par kilog

corporel), trouve une élimination de 80 % du produit dans les urines et de 1/4 dans les fèces au cours du premier jour. Les jours suivants l'élimination se poursuit à moins de 1 % du produit (et dans les urines seulement). L'élimination est immédiate et l'auteur explique de ce fait la moindre toxicité de ce produit stibié.

En résumé, quel que soit le produit stibié employé l'élimination de l'antimoine se fait toujours sur un rythme rapide les premiers jours (40 à 80 % du produit injecté), puis diminue le deuxième et le troisième jour (6 à 2 et 1 %). Il ne subsiste plus dans les urines, les jours suivants, que des traces d'antimoine très difficiles à doser.

D. Rythme des injections.

Puisque la cure du Kala-Azar nécessite plusieurs injections d'antimoine, il est nécessaire de connaître comment s'élimine ce médicament lorsque l'on *répète les doses*. Il faudrait, pour être très précis, mettre en parallèle l'élimination de chaque produit après une injection unique (telle que nous venons de l'étudier) et après des doses répétées, étudier ensuite les variations qui se produisent pour des doses différentes, celles-ci étant plus ou moins espacées et plus ou moins nombreuses.

Nous ne pouvons citer que les expériences faites par MALLARDI, puis BRAHMACHARI sur le tartre stibié, par TERRIAL et BOURNIGAULT sur le Stibényl, par KHALIL sur la Fouadine (1). Faites dans des conditions différentes elles permettent cependant des conclusions fort intéressantes.

(1) M. NOTE, agent général des produits Bayer en Algérie a bien voulu nous communiquer les travaux de KHALIL, ainsi que les nombreuses publications que nous aurons l'occasion de citer à propos du Néostibosan et du Solustibosan.

1. — MALLARDI, en 1921 (212), faisant une série d'*émétique*, constate que l'élimination est terminée 5 à 6 jours seulement après l'arrêt du traitement, alors qu'elle est terminée complètement, d'après lui, au bout de 2 à 3 jours à peine si l'injection est unique.

2. — TERRIAL et BOURNIGAUT, en 1922 (in observation de J. RENAULT, MONNIER-VINARD et G. GENDRON (308), étudient l'élimination du *Stibényl*, sur un malade qui a déjà reçu de nombreuses injections du produit, et leur conclusion est que les 6/7^e du médicament sont éliminés au bout de 36 heures (cette constatation leur permet donc de définir l'espace qui doit séparer chaque injection de la suivante).

3. — BRAHMACHARI et SEN (54), en 1924, étudient l'élimination du *tartre stibié* au cours d'une cure complète, les dosages étant faits journellement et jusqu'à ce que la dernière injection ait été pratiquée. En calculant le rapport du poids d'antimoine excrété après chaque injection sur le poids d'antimoine injecté à cette date plus le poids d'antimoine toujours présent dans l'organisme, ils montre que l'élimination journalière est très variable et qu'elle augmente avec le nombre des injections. Ce rapport dans l'observation n° 3 est égal à :

1/20 après la première injection ;

1/29 — 2^e —

1/10 — 3^e —

1/11 — 4^e —

Nous devons à l'extrême obligeance des revues « *La Pédiatrie* » (Naples) et « *Tropical Diseases Bulletin* » (Londres) d'avoir pu lire in extenso les articles de Mallardi et de Brahmachari.

Il nous est agréable d'exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui ont ainsi facilité notre tâche.

1/13	—	5°	—
1/10	—	6°	—
1 / 9	—	7°	—、

Et leurs conclusion est que l'organisme rejette d'autant plus d'antimoine que celui-ci est injecté à des doses plus fortes, car il y a dans les tissus « une concentration limite d'antimoine » qui ne peut être dépassée.

4. — KHALIL (164) étudie la *Fouadine*, appliquée en injections répétées (sur des Egyptiens atteints de Bilharzioses). Il dose l'antimoine excrété par les urines et par les fèces, d'après une méthode qui lui permet de retrouver des traces infimes du métalloïde, et il suit cette élimination pendant de longs jours, et même après la guérison ; il montre, comme Brahmachari, que l'élimination est *variable* mais *rapide* pendant la durée du traitement. Il constate aussi qu'elle est assez forte après l'arrêt de celui-ci, puisqu'elle va en diminuant progressivement et très lentement. Plus de 1 mois après la dernière injection, en effet, il y a encore 0 gr. 000780 d'Sb dans les urines. Ces résultats complètent ceux de Brahmachari. L'auteur, cependant, n'en tire aucune conclusion pratique, si ce n'est que « l'antimoine est éliminé très lentement », opinion contraire à celle de MALLARDI qui « a considéré l'excrétion terminée complètement quand il restait seulement des traces d'antimoine dans les urines ».

En résumé : l'élimination de l'antimoine est peu importante après les premières injections, elle est rapide et variable durant la durée du traitement. Après l'arrêt de celui-ci elle décroît très lentement, très régulièrement, pour ne cesser que après un temps plus ou moins long (beaucoup plus d'un mois si l'on en juge par les observations de KHALIL).

L'ANTIMOINE QUI RESTE DANS L'ORGANISME

Seul le problème de l'élimination de l'antimoine semble avoir retenu l'attention des différents expérimentateurs. Cette élimination offre un intérêt réel, car ses troubles expliquent les phénomènes toxiques que nous étudierons plus loin. Mais cette élimination pose à nos yeux un autre problème nouveau, qui peut être très fertile en applications pratiques : *c'est celui de la fixation de l'antimoine dans l'organisme*. Nous étudierons successivement :

A. — *La quantité d'antimoine qui reste dans l'organisme.*

B. — *Son intérêt : la capacité antimonisée.*

A. La quantité d'antimoine qui reste dans l'organisme.

APRES UNE INJECTION UNIQUE, l'étude de l'élimination de l'antimoine montre qu'il y aurait une excrétion rapide le premier jour, puis lente le deuxième et le troisième jour. Un fait est à retenir : à la fin de ces trois jours il y aurait donc eu éliminés :

	Emétique	Néostibosan	uréastibamine	Solustibosan
1 ^{er} jour..	2,5 %	40 %	40 %	80 %
2 ^e jour..	2 %	6 %	6 %	1 %
3 ^e jour..	3 %	1,5 %		1 %
Total	4,5 %	47.5 %	46 %	82 %

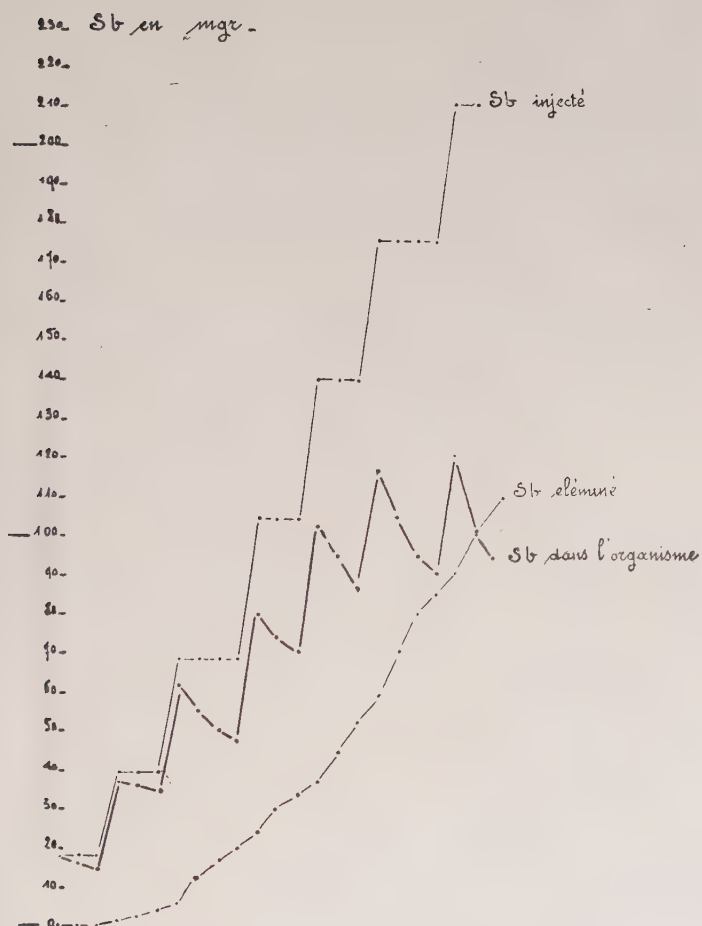
Il reste donc de 95,5 à 59,5 ou 18 %, selon le produit employé, mais *il reste toujours une certaine quantité d'antimoine qui n'a pas été excrétée et qui persiste dans l'organisme.*

APRES DES INJECTIONS REPETEES.

1. — BRAHMACHARI (54) montre que l'élimination est lente au début, puis qu'elle s'intensifie après 3 ou 4 injections.

Nous résumons ici la troisième observation de cet auteur, parce qu'elle est la plus démonstrative, sous la forme d'un tableau et d'un graphique qui sont beaucoup plus faciles à lire, en nous basant sur les chiffres que nous avons pu relever :

Jours de maladie	Dose de tartre stibié injectée (en cc)	Dose Sb injectée (en gr.)	Dose totale Sb injectée (en gr.)	Sb éliminé journallement (en gr.)	Sb qui reste dans l'organisme (en gr.)
1	2,5	0,018	0,018		0,018
2			0,018	0,0009	0,0171
3			0,018	0,00063	0,01647
4	3	0,0216	0,0396	0,00065	0,03742
5			0,0396	0,0015	0,03592
6			0,0396	0,00103	0,03469
7	4	0,0288	0,0684	0,0018	0,06189
8			0,0684	0,00594	0,05595
9			0,0684	0,00504	0,05091
10	5	0,0360	0,0684	0,0029	0,04801
11			0,1044	0,0031	0,08091
12			0,1044	0,0034	0,07407
13	5	0,0360	0,1044	0,0036	0,07047
14			0,1404	0,0036	0,10287
15			0,1404	0,00738	0,09549
16	5	0,0360	0,1404	0,00828	0,08721
17			0,1764	0,00612	0,11709
18			0,1764	0,0117	0,10539
19	5	0,0360	0,1764	0,0087	0,09619
20			0,1764	0,00576	0,09093
21			0,2124	0,00648	0,121205
22	5	0,0360	0,2124	0,0134	0,10705
23			0,2124	0,0081	0,09895



Cette observation montre bien (cf. page 93) que lorsque l'organisme contient 0 gr. 11709 d'antimoine l'élimination devient subitement beaucoup plus importante (0 gr. 0117 en 24 heures), soit 1/10 de la quantité d'antimoine qui est dans le corps, et l'unique conclusion de BRAHMACHARI et SEN est la suivante : « Il y a une concentration limite maxima » d'antimoine dans les tissus après des injections répétées de tartre stibié, et cela est une sauvegarde contre toute accumulation de la drogue dans les tissus quand la concentration atteint ce point. Il y a, cependant, une tendance à l'accumulation de la drogue dans les tissus, après 1, 2 ou 3 injections.

Il y a là une notion de *limite* dans la quantité d'antimoine que l'organisme peut supporter ; et cette limite est infranchissable pour ces auteurs, puisque l'élimination qui s'accroît dès qu'elle est atteinte, ne permet pas de la dépasser.

Cette conclusion ne peut être admise sans discussion. En effet le graphique précédent montre que la dose d'antimoine qui reste dans l'organisme *augmente après chaque injection*, malgré une élimination de plus en plus importante. Les travaux de KHALIL confirment cette opinion. Et nous verrons d'ailleurs, à propos de la toxicité, que cette limite peut être reculée dans de grandes proportions (cf. pages 116 et 129).

BRAHMACHARI et SEN n'insistent pas sur cette idée et ils n'en tirent aucune déduction pratique (conduite de la cure lorsque l'élimination est déficiente, par exemple) ; ils notent que « il y a tendance à l'accumulation après 1, 2 ou 3 injections », sans prêter attention à ce fait, qui prouve cependant que l'organisme *fixe* une certaine quantité d'antimoine. Leurs dosages sont par ailleurs poursuivis pendant trop peu de

temps pour que l'on puisse remarquer la *persistance* dans l'organisme d'une certaine quantité d'antimoine.

2. — Les travaux de KALIL (164) sont beaucoup plus instructifs : ils montrent en effet que lorsque l'on fait un traitement stibié prolongé, l'élimination est extrêmement lente et qu'il reste dans l'organisme, *bien longtemps après l'arrêt du traitement*, une certaine quantité du produit injecté.

Bien qu'elle se rapportent à la Bilharziose, nous nous permettons de reproduire deux observations de cet auteur, en raison de leur grand intérêt théorique pour étudier la fixation de l'antimoine, et parce que la Fouadine a pu être utilisée pour traiter le Kala-Azar.

KHALIL, au cours d'un traitement par la *Fouadine*, et après l'arrêt de celui-ci, dose tous les jours la quantité d'antimoine métallique qui est éliminée par les urines et par les fécès. Il peut ainsi calculer la quantité qui reste dans l'organisme.

Il nous paraît utile de reproduire les résultats des quatre observations de KHALIL sous la forme de graphiques, ceux-ci permettant de mieux apprécier le taux de l'élimination de l'antimoine et celui de sa fixation.

JOURS de maladie	NOMBRE d'injections	POIDS FOUADINE en cc.	POIDS SB injecté en gr.	SB Total éliminé en 24 h., en gr. (urines et fécès)
1	1	1,25	0,010625	0,0
2	2	2,5	0,021250	0,001143
3	3	4,25	0,036125	0,002060
4				0,003750
5	4	5,00	0,042500	0,004160
6				0,004616
7				0,002959
8	5	5,00	0,042500	0,005620
9				0,007320
10	6	4,25	0,036125	0,002920
11				0,006970
12	7	3,25	0,027625	0,004573
13				0,004660
14				0,002760
15	8	4,25	0,036125	0,002100
16				0,004480
17	9	4,25	0,036125	0,004620
18				0,002215
19				0,002638
20				0,004833
21				0,003700
22				0,005080
23				0,005320
24				0,001880
25				0,004453
26				0,002796
27				0,003356
28				0,002660
29				0,002733
30				0,002250
31				0,001300
32				0,001240
33				0,001580
34				0,001780
35				0,002133
36				0,002800
37				0,002320
38				0,002820
39				0,002662
40				0,002630
41				0,002450
42				0,002000
43				0,002011
44				0,000571
45				0,001024
46				0,000960
47				0,001160
48				0,001200
49				0,001400
50				0,001328
51				0,000844
52				0,001140
53				0,001120
54				0,000780
54	9	34	0,289000	0,147878

Antimoine total excrété : 51,1 %.

SB TOTAL éliminé en gr.	SB TOTAL injecté	Sb Total probable dans l'organisme	REMARQUES
0,0	0,0	0,0	œufs vivants
0,001143	0,010625	0,009482	
0,003203	0,031875	0,028672	
0,006953	0,068000	0,061047	
0,011113	0,068000	0,056887	
0,015729	0,110500	0,094771	
0,018688	0,110500	0,091812	
0,024308	0,110500	0,086192	
0,031628	0,153000	0,121372	
0,034548	0,153000	0,118452	
0,041518	0,189125	0,147607	
0,046091	0,189125	0,143034	
0,050751	0,216750	0,165999	
0,053511	0,216750	0,163239	
0,055611	0,216750	0,161139	œufs vivants
0,060091	0,252875	0,192784	
0,064711	0,252875	0,188164	
0,066926	0,289000	0,223074	œufs morts
0,069564		0,219436	
0,074397		0,214603	
0,078097		0,210903	
0,083177		0,205823	
0,088497		0,200503	
0,090377		0,198623	
0,094830		0,194170	
0,097626		0,191374	
0,100982		0,188018	œufs morts
0,103642		0,185358	
0,106375		0,182625	
0,108625		0,180375	
0,109925		0,179075	
0,111165		0,177835	
0,112745		0,176255	
0,114525		0,174475	
0,116658		0,172342	
0,119458		0,169542	
0,121778		0,167222	
0,124598		0,164402	
0,127260		0,161740	
0,129890		0,159110	
0,132340		0,156660	
0,134340		0,154660	
0,136351		0,152649	
0,136922		0,152078	
0,137946		0,151054	
0,138906		0,150094	
0,140066		0,148934	
0,141266		0,147734	
0,142666		0,146334	
0,143994		0,146006	
0,144838		0,144162	
0,145978		0,143022	
0,147098		0,141902	
0,147878		0,141122	
0,147878	0,289000	0,141122	guérison.

(observation n° 4 adulte de 19 ans).

Observation N° 1. Egyptien atteint de bilharziose

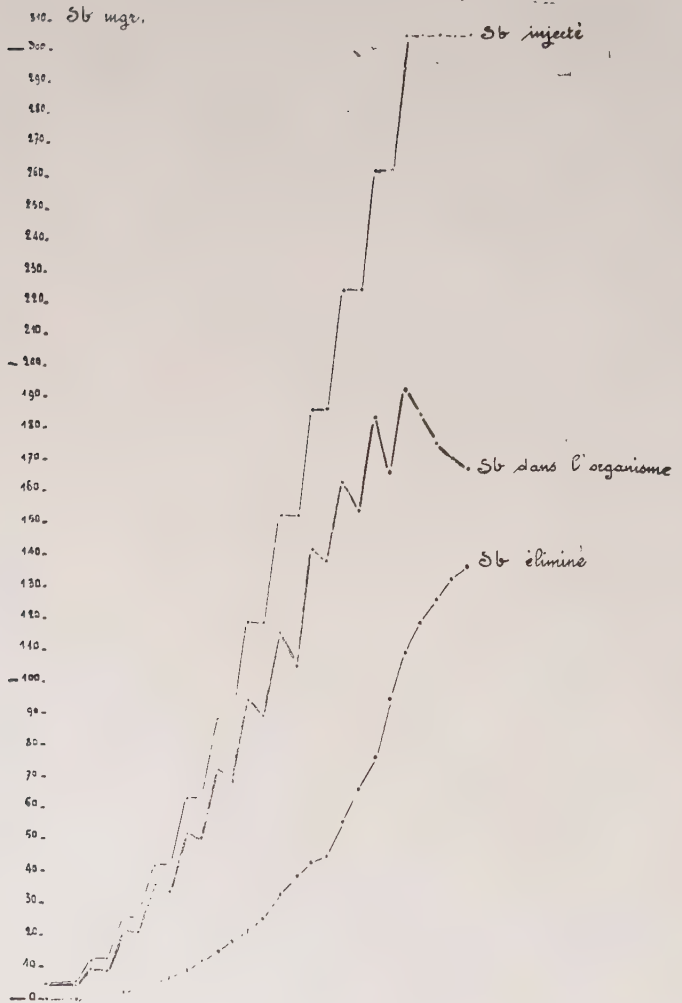
jours de maladie	Numéro injection	Fouadine injectée en cc.	Sb. injecté en gr.	Sb. éliminé en 24 h. (urines fécès)
1	1	0,5	0,00425	
2				0,0
3				0,0
4	2	1,0	0,0085	0,0
5				0,00053
6	3	1,5	0,01275	0,00068
7				0,00203
8	4	2,0	0,017	0,00090
9				0,00187
10	5	2,5	0,02125	0,00207
11				0,00250
12	6	3,0	0,0255	0,00202
13				0,00352
14	7	3,5	0,02975	0,00325
15				0,00422
16	8	4,0	0,034	0,00415
17				0,00751
18	9	4,0	0,034	0,00367
19				0,00515
20	10	4,5	0,03825	0,00290
21				0,01253
22	11	4,5	0,03825	0,01028
23				0,00639
24	12	5,0	0,0425	0,02171
25				0,01444
26				0,00969
27				0,00792
28				0,00413
29				0,00312
29	12	36	0,30600	0,13718

Antimoine total excrété : 45 %.

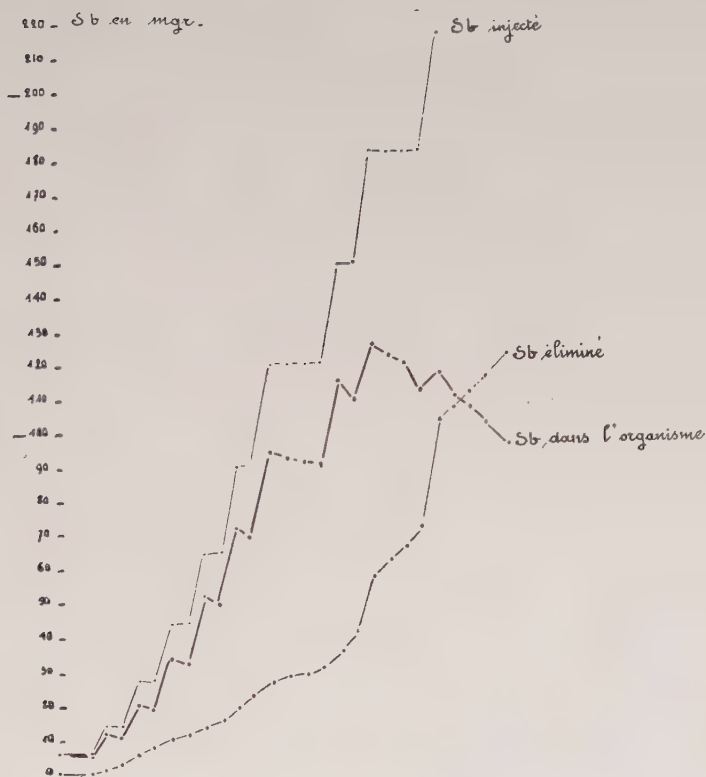
(l'âge et le poids du malade ne sont pas donnés).

Sb. Total excrété	Sb. Total injecté	Sb probable dans l'organisme	REMARQUES
0,0	0,00425	0,00425	œufs vivants
0,0	0,00425	0,00425	
0,0	0,00425	0,00425	
0,00053	0,01275	0,01222	
0,00121	0,01275	0,01154	
0,00324	0,02550	0,02226	
0,00414	0,02550	0,02136	
0,00601	0, 04250	0,03649	
0,00808	0, 04250	0,03442	
0,01058	0,06375	0,05317	œufs vivants
0,01260	0,06375	0,05115	
0,01612	0,08925	0,07313	
0,01937	0,08925	0,06988	
0,02359	0,11900	0,09541	
0,02774	0,11900	0,09126	
0,03525	0,15300	0,11775	
0,03892	0,15300	0,10408	
0,04407	0,18700	0,14293	
0,04697	0,18700	0,14003	pas œufs
0,05950	0,22525	0,16575	
0,06578	0,22525	0,15547	
0,07617	0,26350	0,18733	
0,09788	0,26350	0,16562	
0,11232	0,30600	0,19368	
0,12201		0,18399	
0,12993		0,17607	
0,13406		0,17194	
0,13718		0,16882	
0,13718	0,30600	0,16882	guérison.

OBSERVATION N° 1

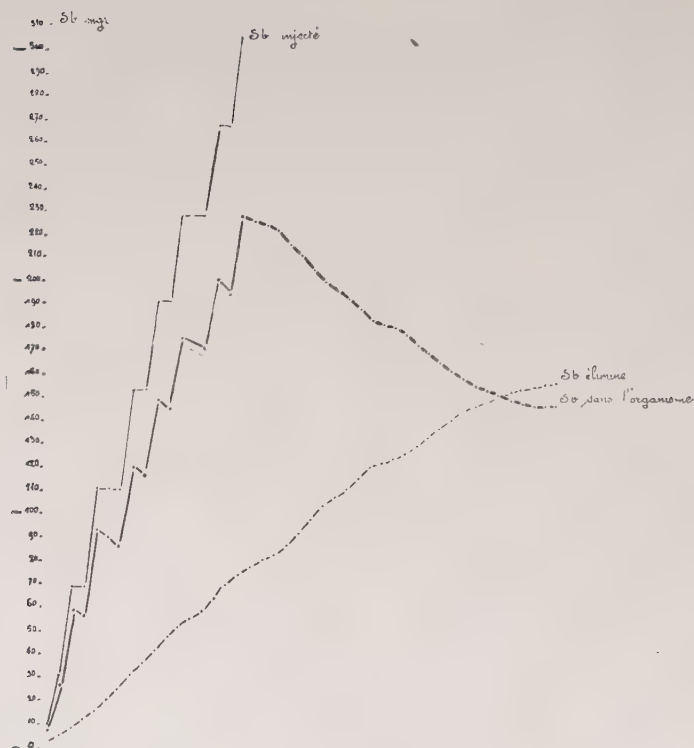


OBSERVATION N° 2



Malgré une élimination quotidienne constante, il y a une quantité d'antimoine qui reste dans l'organisme, qui augmente progressivement avec la répétition des injections et qui, fait important, est assez stable, ne subissant pas de grosses variations. Dans l'observation 4, par exemple, cette quantité est de 0 gr. 009482 après une injection ; elle est de 0 gr. 223074 après 9 injections, et se maintient par la suite aux environs du même taux et le chiffre de 0 gr. 141122 se

OBSERVATION N° 3



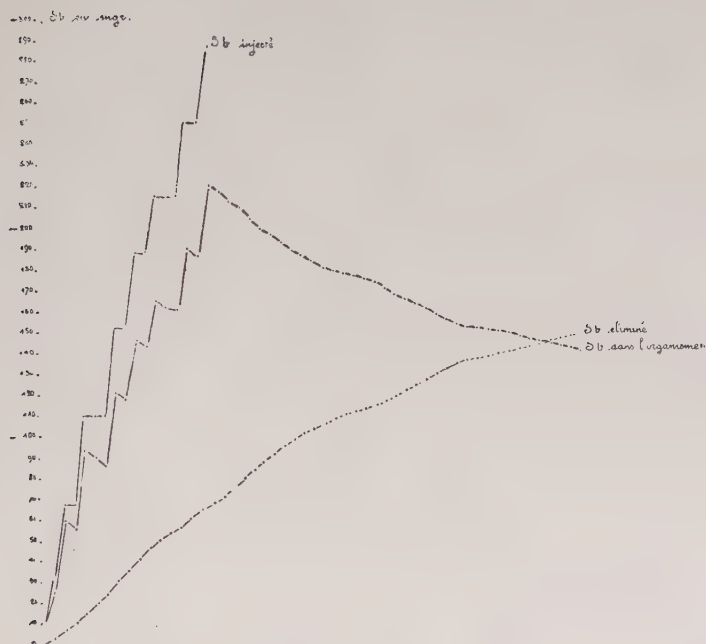
trouve encore 36 jours après l'arrêt du traitement.

Il est bien prouvé, par ces observations, que l'organisme humain peut conserver longtemps, très longtemps même, *une certaine quantité d'antimoine*.

C'est une notion connue, *mais sur laquelle il convient d'insister*, car ses conséquences nous semblent fort importantes.

Il nous paraît, personnellement, que l'étude de cette quantité d'antimoine que conserve l'organisme doit se révéler beaucoup plus utile que celle de l'élimination du produit :

OBSERVATION N° 4



la seule partie active, parasiticide de l'antimoine est bien celle qui reste dans l'organisme et non celle qui le quitte ; de même c'est la seule qui pourra donner lieu à des phénomènes toxiques.

Nous proposons d'appeler : *CAPACITE ANTIMONIEE* de l'organisme la dose d'antimoine que conserve celui-ci.

Nous ne pouvons indiquer que quelques suggestions théoriques sur la capacité antimoniee de l'organisme, dont l'étude, à elle seule nécessitera un grand travail. L'étude de l'élimination de l'antimoine, permet cependant, d'orienter les recherches vers ce problème nouveau et de montrer :

- l'intérêt de la capacité antimoniee,
- son importance pour la conduite de la cure,
- comment on peut obtenir et maintenir une capacité antimoniee optima (curative).

La Capacité Antimoniée

A. — LE FAIT.

Après l'arrêt d'un traitement qui a duré plusieurs jours, l'organisme conserve très longtemps une certaine quantité d'antimoine : dans l'observation 4 de KHALIL, il reste encore dans le corps 49,9 % du produit injecté 36 jours après l'arrêt du traitement. L'élimination de cette fraction se fait en un temps encore plus long.

B. — DEFINITION.

La « *capacité antimonée* » de l'organisme représente la quantité d'antimoine que cet organisme conserve après une série d'injections stibiées.

Le terme de capacité nous paraît préférable à celui de « contenance », car il indique mieux la part active de l'organisme dans la persistance d'une certaine dose d'antimoine dans le corps : il laisse entrevoir que le contenant n'est pas un simple récipient rigide, qu'il peut varier, entraînant ainsi des modifications de la capacité antimonée.

Il serait intéressant de distinguer dans la « capacité » 2 fractions :

1. — *L'une fixée.*
2. — *L'autre circulante*, libre, qui dépendrait de la quantité d'antimoine abandonnée par les tissus et de la quantité que les reins ne peuvent pas éliminer.

La distinction de ces deux parties serait facile à faire par le dosage simultané de l'antimoine dans le sang et dans les urines. Elle serait intéressante car l'une de ces fractions peut être celle qui est active, l'autre étant responsable des accidents toxiques.

La connaissance du comportement des sels d'arsenic (sels très voisins des sels d'antimoine) permet de penser, par analogie, que la partie *fixée* est bien *la seule active*. MEERSON et DEMIDOWA (221), en effet, font les constatations suivantes :

Des souris ayant subi soit la splénectomie totale ou partielle, soit le blocage du système réticulo-endothélial avec le carbonate de soude ou le trypanobléu, soit un blocage associé à la splénectomie, furent inoculées avec des spirochètes d'Obermeier et traitées ensuite avec le stovarsol: *l'effet thérapeutique se montre plus faible après la splénectomie, même partielle, et après le blocage* (1). Le taux de la germanine fixée dans le foie est moins grand quand il y a eu splénectomie. Il n'est pas changé quand il y a eu splénectomie et néphrectomie (amputation d'un rein), c'est-à-dire lorsque l'élimination moins rapide rend obligatoire une plus longue persistance du médicament dans l'organisme.

Par ailleurs, sur des souris et des rats, splénectomisés, infestés par des trypanosomes, KRITSCHESKI (171) montre que :

1. — Le tartre stibié, le trypanorouge, la pyronine, l'atoxyl, le stovalarsan, le novarsenobenzol, la trypaflavine, la germanine n'avaient plus aucun effet curatif.

2. — Cela est dû à ce que les produits sont éliminés sans avoir pu être fixés par le système réticulo-endothélial.

Nous savons, par ailleurs, que les sels d'antimoine n'ont pas d'action directe (in vitro) sur les leishmanies, du moins à faible concentration, alors qu'ils en ont une, à faible concentration in vivo ; il est donc logique de penser que leur action est bien due à l'intervention du système réticulo-endothélial (voir page 131).

C. — INTERET DE LA CAPACITE ANTIMONIEE.

A. — TAUX LIMITES

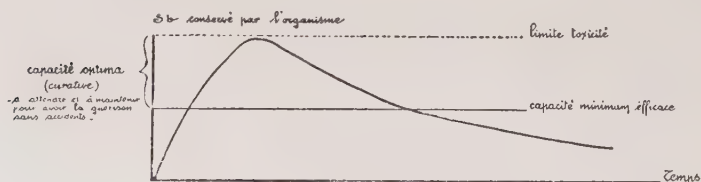
Il serait intéressant de connaître, pour chaque individu, le *taux supérieur* que peut atteindre la capa-

(1) En dehors de toute question de fixation, cette expérience prouve que la splénectomie n'est pas indiquée pour aider l'action du médicament. Elle serait, au contraire, nuisible puisqu'elle empêche d'atteindre une capacité élevée.

citée antimonlée sans provoquer d'accidents : le *seuil de la toxicité*. La connaissance de cette capacité maxima, que l'on ne doit pas dépasser lors d'un traitement, éviterait d'aboutir aux phénomènes toxiques.

De même il faut qu'il y ait une quantité suffisante d'antimoine dans le corps pour avoir l'effet thérapeutique. Cette dose représenterait la « *capacité optima* », curative, qu'il suffirait de maintenir un certain temps pour obtenir la guérison (2). Il faut que cette dose soit supérieure à la *dose minima efficace* (qui est nécessaire pour détruire le parasite) et inférieure à la capacité toxique.

Le graphique suivant exprime bien l'intérêt de ces notions :



B. — CONSEQUENCES DE CES NOTIONS

POUR EXPLIQUER L'EVOLUTION DU KALA-AZAR

Les guérisons à retardement ne seraient possibles que parce que la capacité antimonlée optima reste longtemps supérieure à la dose minima efficace.

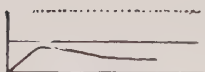
Les rechutes, les récidives, seraient dûes à ce que la capacité optima ne persiste pas assez longtemps au-dessus de la dose minima efficace.

(2) Dans les Bilharzioses cette dose serait de 0,02 pour un adulte de 60 kgs.



Il y aurait stibio-résistance (échec du traitement) lorsque la capacité optima n'atteint pas la dose minima efficace, et, pour cela deux raisons sont possibles :

1. — Traitement insuffisant.
2. — Seuil de toxicité abaissé qui empêche d'injecter la quantité suffisante.



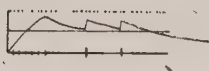
TRAITEMENT DU KALA-AZAR LORSQUE LE REIN EST SAIN

(élimination normale).

Il faut atteindre le plus vite possible la capacité optima, pour que le parasite n'ait pas le temps de s'accoutumer.

Il faut donc choisir la méthode thérapeutique la plus appropriée pour arriver à ce but, comme nous le verrons à propos de la conduite de la cure (injections faibles, fortes, espacées, répétées, etc.).

Il faut maintenir cette capacité optima un certain temps et régler ainsi tout apport médicamenteux pour conserver la capacité antimoniale au-dessus de la dose minima efficace. Il serait inutile et dangereux d'injecter de l'antimoine dans le cas contraire. Le traitement comprendrait ainsi deux parties : un *traitement d'attaque*, un *traitement d'entretien*.



TRAITEMENT LORSQUE LE REIN EST INSUFFISANT

Bien plus, cette notion de capacité antimoniée permet, à priori, de guider le médecin dans l'éventualité la plus embarrassante que l'on puisse observer : celle de lésions rénales. Il faudrait, dans ce cas, apprécier l'élimination rénale de l'antimoine et n'injecter que la dose voulue pour atteindre la capacité antimoniée optima : les doses injectées, minimales, permettraient d'obtenir un résultat thérapeutique sans léser le rein et sans risquer de phénomènes toxiques (cf. observations I et II de KALIL, dans lesquelles l'élimination est nulle pendant 3 jours.

D. — FACTEURS INFLUANT SUR LA CAPACITE ANTIMONIEE.

Il faut en groupant diverses notions déjà connues étudier les facteurs qui peuvent faire varier cette *capacité antimoniée*, cette réserve d'antimoine dans l'organisme :

1. — la composition du produit employé,
2. — la dose injectée,
3. — le rythme des injections,
4. — le temps mis pour injecter une dose équivalente,
5. — l'élimination de l'antimoine,
6. — le sujet.

I. — LA COMPOSITION DU PRODUIT

Trois jours après une injection d'émétique de soude la capacité antimonlée correspond à 95,5 % de la quantité d'antimoine injectée ; elle est de 59,5 % avec le néostibosan, de 18 % avec le solustibosan.

La capacité antimonlée, calculée après une injection unique, varie donc selon le produit employé.

Il serait utile, à propos de chaque produit, d'apprécier la quantité fixée et la quantité circulante d'antimoine ; on pourrait peut-être expliquer ainsi la plus grande toxicité de certains produits et leur moindre activité thérapeutique (malgré leur présence à un taux élevé dans l'organisme) : l'émétique de soude, par exemple, persiste très longtemps dans l'organisme et à un taux très élevé, son activité thérapeutique est cependant beaucoup moins grande que celle des autres produits. Cette notion ne doit donc pas faire oublier que chaque produit a une activité différente selon sa constitution chimique.

Il est utile à propos de cette notion, de rappeler les propriétés « organotropes » et « parasitotropes » d'un médicament. telles qu'elles ont été décrites par EHRlich (105).

La propriété organotrope définit la dose maxima tolérée par l'organisme, c'est-à-dire la dose qui est à la limite de la toxicité. Cette notion ne doit pas être confondue avec celle de la capacité antimonlée, puisqu'il s'agit d'une dose unique.

La propriété parasitotrope d'un médicament définit la dose de produit que le parasite est capable de fixer : EHRlich appelle « avidité » du parasite cette fonction fixatrice. Il est conduit à cette notion par la constatation de la résistance à l'antimoine ou à l'arsenic qu'acquièrent les trypanosomes, lorsqu'ils ont été déjà insuffisamment traités, et par l'augmentation des doses thérapeutiques que nécessite ce nouvel état.

De plus il y a des formes médicamenteuses qui ont une action moins marquée sur le parasite, quoiqu'étant tolérées

par l'organisme de la même façon. Cette « propriété parasitotrope » (fixation du médicament sur le parasite) est loin d'être prouvée, et elle ne représenterait que la propriété *parasiticide* du produit employé.

Dans le cas du Kala-Azar, par exemple, les leishmanies n'ont aucune « avidité » pour les sels arsenicaux, elles en ont peu pour l'émétique, et beaucoup plus pour les dérivés de l'antimoine pentavalent.

2. — LE RYTHME DES INJECTIONS

Il semble que ce facteur soit très important : la rapidité serait nécessaire pour obtenir une plus grande capacité antimonisée, car si l'on met un temps trop long, il y aurait une véritable *incapacité acquise* de l'organisme à fixer l'antimoine, ou, mieux, une intolérance acquise. Cette intolérance recommanderait donc de débiter par *les doses les plus élevées possibles* (voir les différences entre les graphiques 1, 2, 3 et 4).

Notons, à ce sujet, les expériences d'EHRlich (105) sur les doses d'arsenic (arseno-phényl-glycine) à injecter et sur la façon d'injecter ces doses ; l'auteur donne les conclusions suivantes : « En ce qui concerne les doses d'arsénophényl-glycine à employer, je suis arrivé, après diverses expériences, à cette conviction que la méthode la plus sûre et la plus recommandable est celle qui consiste à faire une seule injection d'une dose aussi forte que possible, injection que l'on renouvellera une seule fois, si les parasites n'ont pas été complètement détruits. Les adultes supportent presque tous, sans aucun trouble, l'injection de 1 gr. répétée deux jours de suite, ou deux injections à un jour d'intervalle. Au contraire, des injections répétées à 10, 20 et 30 jours d'intervalle occasionnent un pourcentage d'accidents beaucoup plus élevé. L'emploi de petites doses souvent renouvelées est également à rejeter : j'ai essayé de traiter une série de malades par des injections de 0 gr. 30, répétées tous les trois jours. J'ai toujours dû suspendre le traitement dès la troisième, quatrième ou cinquième injection, devant la menace d'accidents graves. »

« Ainsi la dose totale de 2 gr. en deux injections est bien supportée, tandis que des quantités beaucoup moindres, de 0 gr. 90 à 1 gr. 20, administrées à doses fractionnées, peuvent être dangeureuses. Ce phénomène, conditionné sans doute par la constitution spéciale du corps humain, et qui n'a jamais été observé au cours de nombreux essais faits sur l'animal, est probablement dû à ce fait que contrairement à l'atoxyl, l'arsénophénylglycine s'élimine assez lentement de l'organisme, et peut y déterminer des modifications biologiques. La seconde injection ne rencontre plus une cellule absolument normale, elle rencontre un organe irrité, elle peut occasionner l'accentuation des lésions qui res'ent en général d'abord latentes, mais qui finissent par se manifester brutalement à l'occasion d'une très petite injection, lorsque la somme des irritations partielles dépasse une certaine limite. La méthode du traitement échelonné est donc à repousser car elle peut aboutir, ajoute EHRLICH, à l'*anaphylaxie*, qui peut occasionner des accidents et des troubles graves. »

Si la chose est vraie pour les sels d'arsenic, elle l'est aussi pour les sels d'antimoine, comme l'a remarqué VAN SACHEGHEM (314), vétérinaire au Congo Belge, à propos du traitement des trypanosomoses des bovidés par l'émétique. Cet auteur évite les accidents en faisant précéder la série médicamenteuse de l'injection d'une faible dose du produit, injection *désensibilisante*.

Au point de vue de la thérapeutique du Kala-Azar, il y a donc deux raisons d'agir rapidement : il faut aller vite pour atteindre la capacité antimoniée optima, active, et éviter l'accoutumance du parasite ; il faut aller vite, aussi, pour ne pas permettre l'intolérance acquise de l'organisme, celle-ci étant un obstacle pour atteindre la capacité antimoniée optima. Cette notion est absolument confirmée par les observations cliniques (cf : conduite du traitement).

3. LA DOSE INJECTEE

BOYD et ROY (51), injectant tour à tour 120 mmgr. d'antimoine (300 cc de néostiboan) et 61 mmgr. trouvent une courbe d'élimination exactement identique :

le pourcentage d'antimoine éliminé est le même, aux mêmes heures. Cela revient à dire que la quantité d'antimoine qui reste dans l'organisme augmente parallèlement à la dose injectée.

Au cours de la série totale : dans les observations 2 3 et 4 de KHALIL, la capacité est proportionnelle à la dose injectée. On sait d'ailleurs qu'il existe une accoutumance à l'antimoine qui permet d'augmenter les doses. Ce fait est prouvé par les expériences de CIECHANOWSKI (1) qui, à la suite de l'absorption prolongée et régulière de petites doses d'émétique, arrive à faire absorber à des lapins, en quelques semaines une dose 10 fois supérieure à la dose mortelle.

4. ELIMINATION DE L'ANTIMOINE

Il est évident qu'à une élimination rapide correspond une diminution de la capacité antimonée : ainsi 4 jours après une injection de Néostibosan, la capacité est égale à 60 % du produit, elle est égale au même moment à 20 % du produit si l'injection a été faite avec le solustibosan qui est plus vite éliminé.

L'élimination conditionne donc de très près le taux d'antimoine que conserve l'organisme et, partant la conduite du traitement. Ce fait est d'observation banale dans la thérapeutique courante (la digitale n'est-elle pas donnée qu'à petites doses et pendant quelques jours seulement ?). Lorsque l'activité thérapeutique d'un médicament est lié à sa persistance, sous un certain taux dans l'organisme, (2) il apparaît que la

(1) In Ogier et Kohn Abrest 1 p. 619 (260).

(2) Il faut ici distinguer les modes d'action des produits chimiques administrés dans un but thérapeutique. Ceux-ci peuvent agir sur parasite :

a) *directement*, sans avoir été transformés (ils agissent alors aussi bien in vitro qu'in vivo).

b) *directement*, après avoir été transformés par l'organisme en un dérivé parasiticide (produit sulfamidés-azoïques LEVADITI).

facilité et la rapidité de l'élimination de cet agent thérapeutique est un obstacle à son action curative ; cela est exact si l'on compare les résultats acquis avec le Néostibosan et le Solustibosan, ce dernier médicament, d'élimination plus rapide étant moins actif s'il est injecté de la même façon que le premier (cf. page 213) ; puisqu'il s'agit de maintenir dans l'organisme la dose minima efficace il est nécessaire, lorsque le produit employé s'élimine vite, de varier la posologie et de multiplier les doses. (Les dérivés sulfonamides, par exemple, si employés aujourd'hui, sont éliminés très rapidement ; leur activité est cependant indéniable, mais on n'obtient de résultats heureux qu'à la condition expresse de fractionner les doses dans le courant de la journée et de ne pas interrompre le traitement).

Au cours du Kala-Azar les facteurs intéressant l'élimination de l'antimoine sont donc particulièrement utiles à connaître pour pouvoir maintenir la capacité antimonisée entre la minima efficace et la maxima toxique : la conduite du traitement variant selon le produit employé.

c) *Indirectement*, en rendant l'organisme impropre à la vie du parasite (bismuth - Levaditi), ou en exaltant les défenses organiques.

Cette question est éminemment complexe et difficile à élucider, comme en font preuve les travaux se rapportant au mode d'action de l'antimoine. Il reste certain que l'antimoine n'agit pas sur les leishmanies *in vitro*, mais on ne peut dire si ce produit agit *in vivo*, à cause d'une transformation qu'il subirait ou à cause de la transformation du milieu biologique qu'il engendrerait.

Il est vraisemblable, d'ailleurs, que les trois processus s'intriquent les uns aux autres (l'iode par exemple directement parasiticide *in vitro*, exalte en même temps la défense de l'organisme).

5. — LE FACTEUR INDIVIDUEL

La capacité antimonée doit certainement être sous la dépendance d'un facteur individuel qu'il est difficile de préciser.

L'âge, le poids du malade peuvent, à priori, avoir de même une influence sur le taux d'antimoine que conserve l'organisme.

Mais c'est très certainement l'état de l'organisme lui-même, les réactions du système réticulo-endothélial qui doivent jouer le plus grand rôle. Or, au cours de la maladie, les lésions dégénératives des cellules réticulo-endothéliales sont constantes (cellules de Kupfer, cellules *périfolliculaires* de la rate, surtout), et elles s'aggravent avec la maladie. C'est pourquoi les sels d'antimoine sont beaucoup moins bien supportés par l'organisme si celui-ci est très atteint.

Les lésions dégénératives des cellules réticulo-endothéliales entravent la fixation du médicament.

Hassko (156), à propos de l'infection récurrente de la souris blanche, montre que le novarsénobenzol est fixé en moins grande quantité dans le foie et la rate, s'il est injecté au « point culminant » de la maladie.

Cette notion est très intéressante pour la conduite de la cure, elle montre bien pourquoi il est nécessaire d'instituer le traitement le plus rapidement possible. Il pourrait donc être utile de rechercher s'il existe un parallélisme entre la fixation des produits injectés expérimentalement (rouge congo, phénolsulfonephthaleïne) et la fixation de l'antimoine. Un tel parallélisme, s'il existait, éviterait certainement d'injecter une dose d'antimoine trop élevée.

E. — JUSTIFICATION DE LA CAPACITÉ ANTIMONÉE VALEUR GÉNÉRALE DE CETTE NOTION

L'étude de la capacité antimonée qui vient d'être faite est une étude essentiellement théorique, puisque l'expérimentation n'a jamais été faite et que 4 obser-

vations seulement nous ont permis de la définir. C'est pourquoi nous avons recherché dans la littérature, à propos de maladies autres que la Kala-Azar, et traitées par des médicaments différents des produits stibiés, si une notion semblable ne pouvait pas être retrouvée. Et nous avons remarqué des faits analogues dans les expériences de LEVADITI sur la syphilis du lapin, dans une observation de méningite cérébro-spinale, dans quelques observations de méningites streptococciques.

1. — EXPERIENCES DE LEVADITI
SUR LA PREVENTION DE LA SYPHILIS
EXPERIMENTALE DU LAPIN PAR LE TELLURE

LEVADITI (193-194) injecte par la voie intra-musculaire des doses différentes de Tellure à des lapins différents, puis il infeste ces lapins expérimentalement.

Certains lapins sont *réceptifs*, d'autres ne le sont pas.

LEVADITI dose alors la quantité de tellure que contiennent certains organes et ils constatent que la *prévention n'est possible que lorsqu'il persiste dans les tissus une certaine quantité du métal* (56 à 96 mgr. par gr. de matière sèche rénale). Au-dessous de ce taux la prévention ne se fait pas.

LEVADITI appelle « *Potentiel métallique tissulaire* » le taux du métal dans les viscères, au-dessous duquel aucun effet préventif ou *thérapeutique* n'est obtenu.

Des recherches analogues avec le bismuth donnent à l'auteur des résultats identiques.

2. — MENINGITES STREPTOCOCCIQUES

Plusieurs observations de méningites streptococciques sont publiées par DÉBRÉ, MARIE, OMBRÉDANNE, THI-ROLOIX et GRÉNET (97) et par MARTIN. Les malades

sont traités par un produit sulfamidé (absorption per os et injections intra-rachidiennes). Les auteurs dosent la sulfamide dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien et montrent que : *le maintien d'un certain taux de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est nécessaire pour amener la guérison ; ce taux peut être fixé aux environs de 4 mmgr. %.*

3. — MENINGITES CEREBRO-SPINALES

GERMAIN et GANTRON (122) traitent une méningite cérébro-spinale par la sulfamide et dosent le produit dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Leurs conclusions sont les suivantes : « une concentration de la sulfamide rachidienne, de 4 mmgr. %, généralement préconisée tant pour les méningites à streptocoques, que pour les méningites à méningocoques, semble bien nécessaire et suffisante : la première rechute du malade a coïncidé avec un abaissement de ce taux à mgr. pour 100 ; lorsque la concentration se maintint entre 3,4 et 5 mmgr. %, la maladie fut maîtrisée ».

Il semble donc bien qu'il existe non seulement une « *capacité antimonieuse* », mais aussi un « *potentiel métallique tissulaire* et aussi une « *concentration nécessaire de la sulfamide* ».

Chaque fois que la maladie à traiter nécessite la répétition des doses médicamenteuses, la dose active, curative est celle qui persiste dans l'organisme. C'est pourquoi nous croyons utile d'étendre la définition de la *capacité*, et d'envisager une « *capacité médicamenteuse* » ou « *thérapeutique* » de l'organisme (1), ce terme pouvant s'appliquer à quel que médicament

(1) Il faudrait peut-être distinguer une *capacité locale*, lorsqu'il s'agit d'une infestation limitée à une certaine partie du corps, comme c'est le cas pour une méningite.

que ce soit, *métal, métalloïde ou autre*. (1)

Cete notion présente un intérêt pratique capital pour la *conduite du traitement*, et un intérêt *prophylactique* certain car il est bien évident que cette notion de capacité thérapeutique trouve son application dans le domaine de la chimio-prophylaxie, et permet de comprendre les diverses méthodes qui donnent des résultats dans la prévention des maladies infectieuses.

Elle présente de plus un intérêt réel du point de vue de *l'expérimentation chimiothérapique* : Nous verrons à ce propos, en effet, comment la notion de « capacité médicamenteuse » peut permettre d'envisager, sans doute, un *coefficient thérapeutique* précis, sûr, là où il est impossible, aujourd'hui, de *fixer ce dernier*.

TOXICITÉ

L'antimoine est toxique pour le foie et pour les reins dont il détruit les cellules nobles, lorsqu'il est employé à des doses trop fortes.

Si l'on en croit même certains étymologistes, on pourrait voir l'origine de sa dénomination dans sa nocivité vis-à-vis de certains moines auxquels il fut administré pour la première fois comme médicament au XV^e siècle (antimoine : contraire aux moines) (2). Pendant plus de deux siècles on rendit l'antimoine responsable de bien des morts. Il reçut même « un vi-

(1) Dans un autre domaine de la thérapeutique, dans le cas de la *sérothérapie*, on connaît déjà bien une notion similaire : celle de la concentration des humeurs en antitoxines, dont on sait toute l'importance pour la prophylaxie et le traitement de la diphtérie.

(2) L'origine de la dénomination de l'antimoine serait plutôt à rechercher dans son appellation arabe « outhmoud », (corruption du grec *stimí*).

lain coup de pied chez un conseiller de la cour nommé M. DE VILLEMONTÉL, dont la fille mourut, âgée de 14 ans, d'une double dose de ce remède » (Gui-Patin). On conçoit facilement les hésitations du médecin d'antan à employer un médicament si dangereux. Les chimistes ont depuis multiplié leurs essais, et leurs recherches tendent aujourd'hui encore à obtenir des dérivés antimoniés présentant un maximum d'efficacité thérapeutique, avec un minimum de toxicité. Un semblable but n'a pu être atteint que par une expérimentation rigoureuse.

L'injection d'antimoine provoque des *troubles physiologiques* dont l'exagération aboutit à la toxicité. Celle-ci sera étudiée, cliniquement, avec les tests d'intoxication. Les *facteurs de la toxicité* sont sous la dépendance :

du produit injecté (nature du produit, dose injectée, mode d'administration).

de l'organisme (état des organes excréteurs et des organes fixateurs de l'antimoine).

Pharmacodynamie de l'Antimoine

L'antimoine agit de façon différente si l'intoxication est rapide (dose unique) ou si elle est lente (doses répétées). Dans le premier cas ce sont les cellules nerveuses qui sont les premières atteintes, dans le deuxième surtout les cellules hépatiques et les cellules rénales.

A.— ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX.

Une dose unique, élevée, a une action nocive sur le bulbe et surtout sur le centre du vague et, par leur intermédiaire, sur l'appareil respiratoire et la régulation thermique. C'est pourquoi l'intoxication se traduira par des troubles cardiaques, pulmonaires, digestifs et de l'hyperthermie.

B. — ACTION SUR LE FOIE ET LE REIN (1).

Rappelons que pour FLANDIN et DANGER, c'est surtout le foie qui localise de grandes quantités d'antimoine, puis la rate et les reins.

CIÉCHANOWSKI, étudiant la toxicité de l'antimoine chez le lapin montre que : dans les *empoisonnements aigus* on trouve le poison dans le tube digestif et des traces seulement dans le foie et les reins : il y en a davantage dans ces deux organes lorsque les animaux survivent un peu plus longtemps. Jusqu'à 1 mmgr. pour 10 gr. de foie, et 8 mmgr. pour 10 gr. de rein (chez un lapin ayant survécu 8 heures après avoir absorbé 100 mmgr. d'antimoine à l'état d'émétique). Dans les *empoisonnements chroniques* la dose répartie dans le foie est augmentée et atteint 5 mmgr. pour 10 gr. de viscère ; quand l'empoisonnement chronique dure très longtemps, la dose d'antimoine dans le foie augmente peu à peu (10 jours, 6 mmgr. 9, pour 10 gr. de foie ; 38 jours, 7 mmgr., 6 ; 46 jours, 8 mmgr., 3) ; au contraire dans les reins elle n'augmente pas sensiblement. (On retrouve aussi l'antimoine en petite quantité dans les poumons, le cœur, les muscles et après assez longtemps, dans le système nerveux central).

C'est donc surtout le foie qui joue le plus grand rôle dans la fixation de l'antimoine et la défense de l'organisme contre celui-ci.

C. — ACTION DE L'ANTIMOINE SUR LE SANG (2)

Depuis la constatation de l'agranulocytose au cours du Kala-Azar, faite pour la première fois par MADIS-

(1) Les travaux de FLANDIN et DANGER, et ceux de CHÉCHANOWSKI sont cités dans la « Chimie Toxicologique » de F. OGIER et KOHN ABREST. Tome I. page 619. (260).

(2) Pour la référence bibliographique des articles cités dans ce paragraphe voir LAUNOY et LAGODSKY (182).

SON et SQUIER, de nombreux auteurs ont recherché l'action des sels d'antimoine sur la formule sanguine. Ces expériences portent sur l'action de doses *répétées* ou *uniques*.

A. — INJECTION UNIQUE

L'antimoine entraîne une leucopénie régulière et précoce, suivie d'une légère lymphocytose, dans les 24 heures qui suivent (SIÉVERT et DÉLIUS).

Le néostibosan, l'uréastibamine ne produisent jamais de phénomènes d'agranulocytose, même à très fortes doses, mais seulement de l'hyperplasie splénique, ganglionnaire lymphatique, médullaire osseuse, et de la *cirrhose hépatique* (dans 2 cas sur 12) (ZIA et FORKNER).

La fouadine ne donne lieu à aucuns troubles sanguins : l'animal meurt rapidement de collapsus (WEESE).

LAGODSKY, après une injection unique d'antimoniouthiomalate de lithium et de p. aminophénylstibinate de méthylglucamine constate que : dans les premiers instants il se produit une leucopénie à caractère principal de granulopénie pseudo-éosinophile. Cet état disparaît dans les premières heures, mais peut être suivi de « leucocytose pseudo-éosinophile ». Au bout de 48 heures, au plus, la leucocytose est normale. L'indice d'Arneth est augmenté très rapidement vers la gauche. Il y a quelquefois libération d'hématies nucléées ou immatures. Il n'y a jamais de monocytose ni d'éosinophilie.

B. — INJECTION REPETÉES

LAUNOY et LAGODSKY remarquent qu'il s'agit, dans toutes ces expériences, d'*intoxications aiguës*. Et ces auteurs recherchent l'effet de l'*intoxication chroni-*

que, par l'antimonio-thiomalate de lithium et le p. aminophényl-stibinate de méthylglucamine. Ils constatent que des doses répétées peuvent entraîner une légère *hypoglobulie*, parfois accompagnée d'une baisse modérée de l'hémoglobine. La valeur globulaire n'est pas modifiée. Il y a toujours une poussée réticulocytaire qui est l'indice d'une bonne régénération globulaire.

Ces phénomènes ne sont jamais graves et le taux des globules rouges devient normal peu de temps après la fin des injections.

Il ne semble donc pas que les injections d'antimoine puissent aboutir, par leur répétition, à des troubles sanguins extrêmement graves.

Nous notons, toutefois, que toutes ces recherches ont été faites sur des animaux *apparemment sains* : il est logique de penser que l'antimoine peut avoir une action plus marquée et plus grave, *lorsque le système hémato-poïétique est déjà lésé par la maladie, ce qui est le cas pour le Kala-Azar*

Facteurs de la Toxicité

A. — LE PRODUIT.

La toxicité de chaque produit est différente selon sa nature, la dose injectée et le mode d'administration.

A. — NATURE DU PRODUIT

Émétique de potasse et de soude.

Les premiers dérivés employés, émétique de potasse puis émétique de soude semblent devoir leur toxicité aux caractères suivants :

— leur solution est de réaction acide (Ph 4,5) et elle est facilement désagrégée par l'addition d'alcali,

(elle se désintègre très vite en présence du sang ou du plasma et donne alors un composé très irritant, ce qui explique les abcès nécrotiques provoqués par l'injection intramusculaire et sous cutanée).

—Le produit est difficilement obtenu parfaitement pur : il contient toujours une certaine quantité de plomb et d'arsenic. Celle-ci est toujours minime (de 5 à 40 millièmes) et n'explique pas, par elle-même, les effets toxiques ; mais elle témoigne de la présence d'autres impuretés, difficilement décelables et donne même une indication approximative sur leur quantité, ce qui offre un grand intérêt pratique.

— L'emploi, pour la solution, d'une eau imparfaitement distillée, ou distillée de longue date, rend le produit plus nocif, comme le prouve l'expérience, et cela pour des causes mal déterminées (KHALIL).

— La solution présente parfois un précipité qu'il est dangereux d'introduire dans l'organisme. Ce précipité est dû à l'emploi d'une eau distillée vieillie ou à la décomposition de la drogue.

L'émétique employé devra donc, pour avoir un minimum de toxicité :

Ne pas contenir de tartrate acide de potasse (absence d'effervescence avec le bicarbonate de soude).

être chimiquement pur,

être préparé de fraîche date,

être préparé avec une eau récemment bi-distillée.

Les préparations spécialisées (Stibial) ont pu répondre à toutes ces conditions. Mais il semble que l'expérimentation faite sur la souris, le hamster, le chien, prouve la moindre toxicité des autres dérivés.

Les autres dérivés.

ROEHL (in Khalil p. 62) donne comme dose maximale supportée par une souris de 20 grammes (injection sous-cutanée) :

tartre stibié	0,40 mgr. :	0,15 mgr d'Sb
antimosan	6,0 mgr. :	0,75 —
stibosan	15,0 mgr. :	4,65 —
néostibosan	40,0 mgr. :	16,8 —

NAPIER (in Khalil p. 94) donne une comparaison de la toxicité de différents produits en jugeant de la dose minimum qu'il est possible d'injecter par kg. corporel. Ses conclusions sont les suivantes :

	dose maxima par kgs.
néostam	500 mgr.
stibosan	160 —
stibenyl	133 —
urée-stibamine	133 —
émétique de soude	25 —

Plus récemment LAUNOY (180) montre qu'une souris de 20 gr. supporte facilement une dose de 7,5 mgr. d'Sb métallique injecté sous forme d'anthiomaline.

AUGIER et FAURE-BRAC (18) donnent comme dose toxique de ce produit, en gr. d'Sb par kg. corporel :

- souris (voie intra-veineuse) 0,025 gr. à 0,030,
- lapin (voie intra-veineuse) 0,006 gr.,
- chien (voie intra-musculaire) 0,007 gr.

WEESE (355), dernièrement, prouve que le *solustibosan* peut être injecté, par voie intra-veineuse chez la souris à la dose de 18,5 cc (soit 370 mgr. d'Sb métallique) par kg. corporel, alors que la dose de *Néostibosan*, supportée dans les mêmes conditions ne représente que 126 mgr. d'antimoine. Le *solustibosan* serait donc trois fois moins toxique que le *néostibosan*.

La toxicité de certains produits serait due, pour WEESE, à la présence dans leur formule de molécules de potassium. Il n'en reste pas moins certain que l'an-

timoine a une toxicité propre. Parmi tous ses dérivés les moins toxiques sont donc les dérivés organiques penavalents, et surtout le néostam et le solustibosan.

B. — La DOSE INJECTEE

A une importance primordiale au point de vue de la toxicité. L'évidence de ce fait permet que l'on ne s'y arrête pas.

C. — MODE D'ADMINISTRATION

Il est logique de penser que le produit médicamenteux employé pourra être mieux supporté par l'organisme s'il est injecté par la voie intra-musculaire ou sous-cutanée, et l'on pourra injecter des doses plus fortes par ces voies, la voie intra-veineuse entraînant toujours des phénomènes de choc plus ou moins accentués ;

WEESE (355) prouve l'exactitude de cette opinion et montre que si une souris de 20 gr. survit après une injection sous-cutanée de 860 mgr. d'antimoine (43 cc de solustibosan) par kgr. de poids, elle en tolère à peine 370 mgr. après une injection intra-veineuse, c'est-à-dire un peu moins de la moitié.

En se plaçant au point de vue de la toxicité il semblerait donc qu'il faudrait préférer l'injection intramusculaire, puisqu'elle permet d'administrer à l'organisme une dose d'antimoine beaucoup plus forte. Mais l'expérience prouve que la voie intra-veineuse donne des résultats thérapeutiques sensiblement meilleurs (voir page 84).

B. — L'ORGANISME

1. — ETAT DES ORGANES EXCRETEURS

Les reins éliminent seuls la plus grande partie de l'antimoine injecté. Leur déficience est donc le fac-

teur le plus important de la toxicité de ce produit. Deux cas peuvent se présenter :

a) *Le rein est déjà lésé*, avant l'atteinte leishmanienne. L'antimoine ne sera donc éliminé qu'en petite quantité et s'accumulera rapidement dans l'organisme. Les phénomènes toxiques pourront être facilement évités si l'on a pris la précaution de mesurer le fonctionnement rénal et si l'on conduit le traitement en se basant sur la notion de la capacité antimonisée de l'organisme.

b) *Le rein est normal*, on peut alors aboutir à l'intoxication de deux façons :

1. — La dose d'antimoine injectée est trop forte et n'est pas éliminée assez vite ; il y a une intoxication passagère, bénigne, qui cesse si l'on diminue les doses.

2. — Les doses d'antimoine sont répétées trop souvent, à trop fortes doses : le parenchyme rénal est lésé à la longue par l'antimoine qui s'accumule dès ce moment. Il y a alors intoxication grave car elle s'accompagne de la destruction des cellules excrétrices, et il subsiste longtemps une néphrite même après la cessation du traitement.

Il semble que le rein du chien, en particulier, soit très sensible à l'antimoine : la plupart des chiens leishmaniés qui meurent, meurent d'urémie (cela proviendrait-il, comme nous l'a suggéré M. IRR, de l'atteinte rénale chez le chien, si fréquente au cours de la maladie du jeune âge ?).

2. — FACTEUR PERSONNEL

Il est prouvé par de nombreuses observations que les mêmes doses du même produit appliquées à des sujets sains, provoquent des phénomènes toxiques

chez les uns et qu'elles n'en provoquent pas chez les autres.

La dose toxique minima, par exemple, est celle qui permet la survie de 50 % des animaux d'expérience. Cette dose est donc mortelle pour la moitié des animaux, elle est supportée par l'autre moitié.

Il y a donc un facteur personnel qui demande à être étudié de plus près.

La toxicité est due à la rétention dans l'organisme d'une dose trop élevée d'antimoine. Dans cette quantité d'antimoine il faudrait distinguer :

une partie fixée,

une partie libre, circulante,

cette partie circulante serait la seule toxique puisqu'elle représente le supplément que l'organisme ne peut pas garder et qu'il est obligé d'éliminer, sous peine d'atteinte nerveuse ou viscérale. On pourrait donc diminuer la toxicité de l'antimoine en diminuant cette partie circulante : on peut le faire en facilitant l'élimination, en diminuant les doses ; (mais on s'éloigne alors du but thérapeutique). On peut le faire aussi, semble-t-il, en favorisant la fixation de l'antimoine par l'organisme, grâce à des injections de *cystéine* (LAUNOY) ou d'*extraits hépatiques* (D'ÆLSNITZ).

a) *Injections de cystéine. Constatations de Launoy.*

Cette opinion est confirmée par les travaux de LAUNOY (180). Avant de citer ces derniers, nous rappe-
lons l'idée directrice qui les a provoqués.

EHRlich, le premier, pense que l'action parasiticide des composés chimiques $RAS = O$, où R représente un radical aliphatique ou aromatique, résulterait d'une association chimique entre l'arsénoxyde et un constituant chimique défini du protoplasma.

Pour VÆTGILIN et ses collaborateurs ce constituant protoplasmique contiendrait du soufre.

Cette hypothèse trouve appui dans les recherches de HEFTER puis de HOPKINS. Le constituant cellulaire contenant du soufre est offert par le *glutathion*, tri-peptide existant dans l'organisme et composé de *cystéine*, d'acide glutamique et de glycine (HOPKINS, KENDALL).

VÆTGILIN montre que le *glutathion* se conduit comme un anti-toxique de l'arsénoxyde en *en permettant la fixation*.

LAUNOY montre que la cystéine, le thio-glycholate de soude, l'acide thio-lactique, l'acide thio-salicylique sont aussi antagonistes de l'arsénoxyde, inférieurs toutefois au glutathion.

BRAHMACHARI pense le premier que la forme active de l'antimoine dépend du radical $\text{Sb}=\text{O}$. Pour MELENEY, ce radical serait transformé par le système réticulo-endothélial en Stibioxyl, seul dérivé antimonie parasiticide.

LAUNOY pense, par analogie avec les arsenicaux, que la cystéine pourrait diminuer la toxicité de l'antimoine et il prouve, sur la souris, que 1 mgr. de cystéine s'oppose à l'action toxique de 0 mgr. 10 d'antimoine (injecté sous forme d'anthiomaline).

b) *Injections d'extraits hépatiques. Constatations de d'Élsnitz.*

En injectant simultanément le Néostiboan et des extraits hépatiques, D'ÉLSNITZ (284) peut injecter des doses d'antimoine énormes : jusqu'à 34 gr. 15 chez un adulte, sans observer le moindre accident de toxicité. Nous ne savons pas si les injections d'extraits hépatiques favorisent l'élimination ou bien la fixation de l'antimoine, mais il est logique, cependant,

de penser qu'elles augmentent la capacité antimonée, car D'ÆLSNITZ obtient par cette méthode des résultats thérapeutiques excellents. (1)

Ces expériences sont intéressantes à plusieurs point de vue :

1° Ces faits expérimentaux pourront peut-être donner une explication du mode de l'action de l'antimoine.

2° Un taux de glutathion ou de cystéine anormalement bas expliquerait peut-être les variations de la toxicité de l'antimoine selon les individus.

3° L'injection de cystéine ou d'extraits hépatiques permettrait normalement d'atteindre *plus vite* la capacité antimonée optima et de la maintenir *plus longtemps*.

4° Mais, surtout, l'injection de cystéine et d'extraits hépatiques pourrait permettre d'*augmenter la capacité maxima* du malade. Cette notion présenterait un intérêt capital au cours des stibio-résistances où la capacité antimonée maxima (seuil de la toxicité) ne peut atteindre la dose minima efficace (cf. page 111).

La question du cycle de l'antimoine dans l'organisme offre donc un intérêt réel. Les quelques faits précis qui s'y rattachent permettent de mieux comprendre, théoriquement, l'évolution si particulière du Kala-Azar.

Ils permettront, surtout, une étude plus claire et plus nette des différents *tests de guérison* de la maladie et ils faciliteront la mise au point de la *conduite de la cure*.

(1) Nous adressons nos vifs remerciements à M. D'ÆLSNITZ qui a bien voulu nous communiquer ses résultats avant leur publication.

TROISIÈME PARTIE

Evolution du Kala-Azar
sous l'influence du traitement

CHAPITRE I

LES TESTS DE GUERISON

CHAPITRE II

LES TESTS DE CONDUITE THERAPEUTIQUE

CHAPITRE I

LES TESTS DE GUÉRISON

La leishmaniose viscérale humaine, tant chez l'enfant que chez l'adulte, offre du point de vue évolutif beaucoup d'incertitudes : son évolution est longue et toujours très incertaine ; même sous l'influence du traitement, les symptômes morbides ne disparaissent que lentement. A l'inverse de ce qui se passe dans la plupart des maladies, tous les signes cliniques et humoraux du Kala-Azar sont des tests de guérison : une pneumonie, par exemple, peut être considérée comme guérie lorsque la fièvre a disparu ; le souffle tubaire, les râles crépitants persistent longtemps : qu'importe, puisque l'on sait qu'il ne faut accorder aucune importance à cette persistance : la défervescence est apparue et elle a *signé la guérison*. Dans le Kala-Azar, au contraire, tous les signes peuvent persister très longtemps, même lorsque la guérison doit survenir *et même après l'arrêt du traitement*.

Cette action à *retardement du traitement* est bien particulière, et il est utile de la fixer brièvement avant d'étudier les variations que peut présenter la maladie.

A. Evolution habituelle d'un Kala-Azar traité.

Pour comprendre comment se présente le difficile problème thérapeutique du Kala-Azar il convient d'étudier un cas schématique, montrant comment les signes évoluent sous l'influence du traitement. Nous envisagerons donc le cas le plus simple et d'ailleurs le plus fréquemment rencontré.

Il s'agit comme nous l'avons déjà vu, d'un sujet qui vient consulter pour des troubles divers dont l'apparition est d'origine plus ou moins lointaine. L'examen de ce malade qui présente une teinte si particulière des téguments montre une splénomégalie plus ou moins importante, une fièvre anarchique, une anémie considérable, une leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, une inversion du rapport sérine/globuline. La ponction des organes hématopoïétiques a permis d'affirmer le diagnostic de Kala-Azar, et les réactions du sérum illustrent bien le déséquilibre humoral de cette affection.

La thérapeutique antimonlée est appliquée et le malade reçoit une série d'injections médicamenteuses, série unique, rapide, suffisante pour amener la guérison (10 injections, par exemple).

Dès la troisième ou la quatrième injection, la température tombe à la normale, soit brusquement, soit lentement et les clochers thermiques ne réapparaissent plus. Dès lors, l'état général du malade s'améliore, son poids augmente, l'appétit renaît, le teint redevient rosé. Cependant, quand la série médicamenteuse est terminée, la rate est toujours augmentée de volume, elle contient toujours des parasites, la formule sanguine n'a pas varié, le rapport sérine/globuline reste inversé, les réactions de floculation sont encore nettement positives. Le retour à la

normale sera sûr, très progressif, mais très lent : il ne se fera qu'en plusieurs mois.

Il y a donc des signes qui disparaissent très tôt, tels que la fièvre : mais si l'on arrêta alors le traitement celle-ci reparaitrait presque immédiatement; inversement, d'autres signes, tels que les modifications sanguines, la splénomégalie, ne disparaissent que quand la guérison est assurée depuis longtemps, bien longtemps après la fin d'un traitement qui aura suffi et qui ne doit pas être poursuivi jusqu'à cette date. Il faut évidemment cesser la thérapeutique lorsque la guérison est apparue, et cette date est difficile à fixer *puisque l'on ne peut jamais affirmer la guérison assez tôt.*

B. La guérison.

Tous les signes, en effet, sont justiciables des mêmes critiques, que celles que nous venons de faire à la température, à la formule sanguine et à la splénomégalie. Il est donc sage d'adopter les conclusions de D'ELSNITZ, basées sur 10 années d'expérience (266) :

« Il semble que la guérison soit établie :

« Quand la température persiste longtemps à la normale et que des vérifications répétées confirment l'absence de paroxysmes thermiques à horaire irrégulier ;

« Quand l'état général s'améliore progressivement;

« Quand la splénomégalie et l'hépatomégalie, même persistantes, ont lentement tendance à décroître ;

« Quand la formule sanguine, même encore anormale, se corrige progressivement sans dessiner de reprise de modifications pathologiques :

« Quand certaines modifications humorales ébauchent un retour vers la normale, mais avant que l'en-

semble de celles-ci aient perdu leur caractère pathologique ;

« Quand, en résumé, les manifestations cliniques et les tests biologiques évoluent régulièrement et progressivement vers la normale, en l'absence de tout retour offensif.

« En conclusion, c'est la tendance régulière et ininterrompu vers l'état normal, qui permet d'affirmer la guérison. »

Par ailleurs, NAPIER (241), étudiant 51 malades ayant présenté une rechute montre que 41 de ceux-ci l'ont faite dans les trois mois, et les autres, sauf trois, au sixième mois. NAPIER ne considère donc comme guéri que tout malade chez lequel les troubles morbides n'ont pas réapparu depuis *six mois*. A ce moment-là seulement le malade est à l'abri d'une rechute ou d'une récurrence, et on peut alors lui *affirmer la guérison*.

Les 51 malades de NAPIER sont considérés comme guéris, quittent l'hôpital où il sont traités lorsque le traitement « type » adopté par ce médecin leur a été appliqué et que :

la fièvre a disparu,

l'état général s'est amélioré,

la formule sanguine évolue vers la normale.

L'auteur n'accorde aucune importance à certains signes (parasites, splénomégalie), et il ne recherche pas les variations du syndrome humoral, tous ces signes étant trop longs à disparaître.

LLYOD, NAPIER et PAUL (204), qui suivent 21 malades pendant des mois entiers (cf. page 155) notent que le retour complet à la normale (guérison sérologique) n'est terminé que 120 *jours* (4 mois) après le début du traitement si celui-ci s'est avéré suffisant et efficace, quelque soit le produit employé. A ce moment-là, la fièvre a disparu depuis très longtemps (3 ou 4 mois), les troubles sanguins depuis assez long-

temps et les malades présentaient une *apparence normale* alors que l'étude du syndrome humoral pouvait encore montrer un déséquilibre net.

Les constatations de NAPIER et celles de LLYOD, NAPIER et PAUL sont sensiblement analogues, et elles se complètent.

Le premier montre par l'observation clinique que : *Après une amélioration clinique imposante qui permet au malade de reprendre une vie normale (disparition de la fièvre, de l'asthénie, de l'anémie), on ne peut affirmer la guérison que si une rechute n'est pas survenue pendant les six mois suivants.*

Le deuxième, par l'étude complète des malades, montre que : *lorsqu'un Kala-Azar traité évolue normalement vers la guérison, le retour absolu et définitif à la normale n'est réalisé que quatre mois plus tard.*

Ces conclusions sont intéressantes : elles confirment l'opinion de D'CELSNITZ, qui a envisagé le premier en France l'étude des tests de guérison et qui en a montré les incertitudes. On peut en déduire que :

Le seul test de guérison est le retour à la normale de tous les signes, et le maintien de cet état six mois après l'institution du traitement.

Il est évidemment *impossible*, parce que dangereux, de poursuivre le traitement stibié pendant six mois.

Il faut donc rechercher dans le complexe symptomatique du Kala-Azar, les moindres variations susceptibles d'apporter une précision nouvelle et de faire prévoir, *de façon certaine l'évolution vers la guérison*. On est ainsi amené à étudier chaque signe clinique, parasitologique, humoral d'une façon nou-

velle en tant que *tests de conduite thérapeutique*, c'est-à-dire à rechercher, parmi tous les signes, quels sont ceux dont la variation sera la plus précoce, et dans quelle mesure cette variation peut permettre *de suspendre, de modifier ou de reprendre* le traitement.

CHAPITRE II

LES TESTS DE CONDUITE THERAPEUTIQUE

Nous envisagerons successivement :

les tests parasitologiques,

les tests cliniques,

les tests hématologiques,

les tests humoraux,

en recherchant dans quelle mesure ils permettent de fixer la thérapeutique du Kala-Azar. Nous étudierons ensuite :

les tests de stibio-intolérance, de stibio-résistance, de stibio-intoxication,

en montrant comment ils indiquent qu'il faut arrêter ou modifier le traitement.

TESTS PARASITOLOGIQUES

A. — *Disparition du parasite.*

NAPIER (240), poursuit depuis de longues années des études extrêmement rigoureuses sur les tests de guérison du Kala-Azar. Nous lui empruntons les conclusions suivantes, énoncées en 1932 et confirmées en 1937 :

« Le critère de la guérison dans une maladie parasitaire est la disparition du parasite en cause : la

stérilisation du malade. Les difficultés ocmencent dans la démonstration de la présence ou de l'absence du parasite. Dans le diagnostic de la maladie, non encore traitée, cela est peu de chose : les parasites sont nombreux et peuvent être trouvés, sinon par l'examen direct, du moins par la culture dans une proportion de 99 % des cas.

« Mais durant le traitement et après lui, ils disparaissent d'abord du sang périphérique, puis du foie et de la rate. Une culture de sang négative n'a aucune valeur, comme l'ont démontré l'auteur et d'autres (SHORT, DAS et CHIRANDJI LAL en 1927).

« L'expérience montre qu'une culture de ponction splénique a beaucoup plus de valeur ; mais, de temps à autre, nous n'avons pas trouvé de parasites dans une culture de ponction splénique chez un malade qui a rechuté ensuite ; d'autre part, nous avons *fréquemment*, a la fin d'un traitement, trouvé des parasites dans la rate de malades qui, par la suite, devenaient stérilisés (autant qu'il a été possible d'en être certain par les méthodes de laboratoire), *sans traitement ultérieur*. »

Ces conclusions sont identiques à celles de LLYON et PAUL qui ne trouvent plus de parasites dans le sang circulant que 50 jours seulement après l'arrêt du traitement, la guérison survenant sans injections ultérieures.

B. — *Vitesse de disparition des parasites.*

Les faits précédents ont pour corollaire logique que la vitesse de disparition des parasites ne donne aucun renseignement précis. BENHAMOU (25) rappelle à ce sujet qu'« il ne faudrait pas juger de l'activité d'un sel d'antimoine par la vitesse de disparition des parasites : c'est ainsi, qu'après 10 injections de Néosti-

bosan, on trouve encore des leishmanies dans la rate, tandis que bien avant d'avoir atteint la même dose d'antimoine par les injections d'émétique, cette disparition est déjà un fait acquis. Or la guérison se réalise plus sûrement avec cette dose de Néostibosan qu'avec 10 injections de tartre stibié ».

C. — *Altérations des leishmanies.*

GIRAUD (126) a remarqué des formes de dégénérescence des leishmanies. « Le premier stade, dit-il, paraît constitué par une sorte de gonflement du protoplasma qui se vacuolise et donne ainsi naissance à des formes géantes, atteignant 4 à 5 mus. Puis les masses chromatiques se déforment et finissent par disparaître, les parasites n'étant plus représentés que par une petite masse protoplasmique arrondie et colorée en bleu pâle. Ces formes de dégénérescence, s'observent soit dans les cas en voie de guérison spontanée ou thérapeutique, soit dans des cas très graves, dans les dernières heures de la vie ». Il semble surtout que « ce fait permet d'expliquer l'absence de parasites visibles sur les frottis faits à l'autopsie, alors qu'on avait constaté leur présence peu de temps avant la mort (DI CRISTINA, LIGNOS) » (1). L'intérêt pronostique de l'apparition de ces formes de dégénérescence en tant que test thérapeutique ne paraît pas avoir retenu l'attention, et nous n'avons, par ailleurs, connaissance d'aucune observation semblable (dans les cas de guérison) pour pouvoir en faire état. La constatation faite par GIRAUD est cependant à rapprocher de celle faite par DONATIEN et LESTOQUARD qui décrivent, au niveau de la peau, des formes anormales beaucoup plus nombreuses que partout ail-

(1) Le fait fut constaté aussi à Alger par BERTRAND. Il le fut, de même, par DE qui met son échec sur le compte de l'état de décomposition avancée du cadavre.

leurs. Ces formes étant très fréquentes dans le cas de Kala-Azar en pleine évolution, non traité, cette altération des leishmanies constatée au niveau du derme, ne peut donner aucun indice quelconque sur l'apparition de la guérison.

D. — *Localisation du parasite.*

Il est intéressant d'étudier l'évolution du parasitisme sous l'influence du traitement stibié : AUGIER et FAURE-BRAC (17) montre sur le chien qu'après la dixième injection environ il se produit une *réviviscence des lésions cutanées*, réviscences transitoire qui précède la disparition des parasites (1). Chez l'homme, on constate fréquemment, aux Indes, des lésions cutanées (post-Kala-Azar dermal leishmaniasis) qui apparaissent assez longtemps après la guérison clinique et la stérilisation interne de l'organisme et se présentent sous des formes variées : dépigmentation, nodules, verrues, papilles, erythèmes.

Dans le bassin méditerranéen, D'ÆLSNITZ signale aussi l'existence de troubles cutanés : pigmentation, tâches blanches, et la possibilité de leur apparition tardive après le traitement. POINSO cite une poussée de pemphigus au cours du traitement, cessant avec lui.

Il faudrait sans doute distinguer :

1. — *Les lésions cutanées survenant au cours du traitement*, citées par BRAHMACHARI, POINSO, D'ÆLSNITZ, comme étant dues à un excès de traitement (phénomène toxique).

(1) L'auteur rapproche ce fait de celui que l'on observe au cours de la syphilis (réaction d'Herxheimer). Mais PRIGOURY (296), injecte de l'antimoine (Anthiomaline) à des chiens sains, aux doses que l'on emploie contre la leishmaniose et il remarque que des lésions cutanées apparaissent après la sixième injection, semblables en tout point à celles que décrit FAURE-BRAC. Il en déduit que ces lésions sont seulement sous la dépendance de la toxicité de l'antimoine.

2. — *Les lésions cutanées post-leishmaniennes* survenant longtemps après l'arrêt du traitement ; leur apparition pouvant être due à une insuffisance du traitement (NAPIER).

Le parasitisme cutané ne saurait donc être d'aucun secours pour suivre l'évolution de la maladie, puisqu'il s'avère plus résistant encore que celui des organes internes et puisqu'il peut même n'apparaître ou devenir beaucoup plus important qu'après la stérilisation de ces derniers. Il découle, logiquement de ce fait une notion paradoxale, à savoir qu'une augmentation du parasitisme cutané prouverait l'action parasiticide du médicament au niveau des organes internes ; et c'est ainsi que LABERNADIE a pu dire (in thèse VIGNIER), comme BRAHAMACHARI, que « les leishmanies chassées des viscères viennent se réfugier dans le derme cutané, ce nouvel état d'équilibre pouvant durer, sans autres dommages, des mois, des années, 10, 20, 30 ans ! ». (1)

Il semblerait donc que leishmania-donovani n'aurait de virulence particulière que lorsqu'elle se développe au niveau des viscères internes. Elle pourrait vivre quoique dans de mauvaises conditions (Altérations, déformations fréquentes), au niveau de la peau. Cette notion offre un intérêt réel car :

1° Elle donne à penser que le parasite n'est vraisemblablement pas détruit directement par l'antimoine, mais bien par les cellules réticulo-endothéliales, les réactions de celles-ci étant sans doute plus marquées au niveau des organes hématopoïétiques (rate, moëlle, foie) qu'au niveau de la peau.

(1) Il est à noter que le traitement du post Kala-Azar dermal leishmaniosis est extrêmement difficile. NAPIER (243) note que les sels de l'antimoine pentavalent ont très peu d'action et que les sels de l'antimoine trivalent en ont beaucoup plus.

2° Elle montre que les leishmanies peuvent perdre leur virulence pour un organisme donné, sous l'influence du traitement. Mais l'ont-elles perdue vis-à-vis d'un organisme différent ?

3° Il semble bien que cette virulence soit dûe à un changement propre du parasite et non à la persistance d'un nouvel état créé dans l'organisme, puisque la surinfection est possible (DONATIEN, LESTOQUARD).

4° Cette notion, enfin, offre un intérêt parasitologique certain si l'on songe que leishmania Tropica, agent du clou de Biskra, peut provoquer une leishmaniose interne lorsqu'elle est inoculée à la souris : on peut ainsi supposer que le dermo-tropisme n'est pas une qualité bien définie pour chaque variété de leishmania.

Il paraît difficile d'expliquer les localisations leishmaniennes assez électives. Rappelons cependant que pour DE cette localisation serait favorisée au cours des leishmanioses viscérales internes évolutives, par une irritation cutanée locale (traumatisme, par exemple). Dans le même ordre d'idée il est intéressant de constater, avec D'ÆLSNITZ, que les tâches pigmentaires peuvent réapparaître longtemps après leur disparition et la guérison clinique, sous l'influence d'insolations prolongées.

Il est donc nettement établi que l'absence du parasite dans l'organisme ne peut être considérée comme un test de guérison, et que sa présence en fin de traitement n'est pas une raison suffisante pour que l'on augmente, ou que l'on continue les injections stibiées. C'est pourquoi il est nécessaire de rechercher des indications plus précises dans l'évolution des signes cliniques, hématologiques et humoraux.

TESTS CLINIQUES

A. — *Température.*

En général la fièvre décroît, mais après les premières injections d'antimoine on observe quelquefois une *augmentation de la température*, dont les oscillations s'accroissent et peuvent prendre un type pseudo-palustre : cette élévation de la température est notée par GIRAUD qui lui accorde une grande importance puisqu'elle coïncide avec une augmentation du volume de la rate et des ganglions, une nette aggravation de la formule sanguine (dans 1 cas allant jusqu'à l'agranulocytose). Cette période du traitement représenterait, pour GIRAUD, la *phase négative* du traitement. D'ÆLSNITZ fait les mêmes constatations, pour ce qui est de la fièvre, et appelle ce phénomène la *réactivation thermique* au cours du traitement stibié.

Il se produit donc, chez l'homme, ce qui se produit chez le chien, et les premières injections stibiées déterminent parfois une recrudescence des troubles morbides (Rappelons que FAURE-BRAC apparente cette réaction à la réaction d'Herxheimer, au cours de la syphilis).

Toujours est-il que cette poussée thermique ne doit pas faire interrompre le traitement (sauf dans des cas particuliers que nous étudierons à propos des phénomènes d'intoxication), car elle est généralement suivie d'une défervescence plus ou moins rapide.

Avec l'urée-stibamine BRAHMACHARI observe que la fièvre cède après la première injection dans la moitié des cas, après la deuxième dans un quart des cas après la troisième dans le dernier quart des cas. Ces résultats sont remarquables si l'on considère le nombre d'injections nécessaires pour abaisser la température lorsque l'on emploie l'émétique de potasse

ou de soude, et ils expliquent le succès que trouve le produit auprès des médecins. Les autres dérivés de l'antimoine pentavalent ont donné, cependant, des résultats comparables dans l'ensemble, lorsqu'ils étaient appliqués dans des conditions identiques, c'est-à-dire sur des malades atteints depuis peu de temps, et à des doses suffisantes (LLYOD, NAPIER et PAUL, NAPIER).

Dans la majorité des cas, par conséquent, la chute de la température se fait au cours du traitement. Ce signe est-il un *critère de guérison* ?

NAPIER (241,) depuis 1927, suit des séries de 25 à 250 malades traités par des produits différents. Il constate que presque tous les cas dans lesquels la température est tombée à la normale en moins de 8 jours, ont été guéris ; mais il constate aussi que 15 % seulement de ceux dans lesquels elle a persisté plus longtemps ont fait une rechute. LLYOD, NAPIER et PAUL citent trois malades sur vingt chez qui la fièvre persiste un certain temps après l'arrêt du traitement (51 jours chez l'un !) et ces trois malades guérissent sans nouvelles injections médicamenteuses. En France CHAUDON publie des observations analogues, en Algérie, HENRY et CATTOIR (157) font la même remarque. Et ces faits sont confirmés par la statistique personnelle de DAVID ORTÉGA CORROCHANO (92) faite sur 102 cas.

On ne peut donc se fier à la persistance de la fièvre pour continuer le traitement, et l'on risque fort en poursuivant celui-ci jusqu'à la disparition de la fièvre, de faire perdre au malade le bénéfice d'une guérison probable en aggravant au contraire son état par un excès toxique d'antimoine. On ne peut non plus le baser sur sa disparition pour affirmer la guérison (CARCOPINO) 62).

B. — *L'état général.*

a) *L'aspect du malade.* Pour GIRAUD et son élève MELLE COULANGE, aux premières injections stibiées correspond une accentuation de la pâleur du visage (phase négative). Pour D'ELSNITZ, au contraire le faciès s'améliore très rapidement, chez l'enfant en particulier, et l'auteur appelle « phléthore paradoxale cette apparence floride trompeuse contemporaine d'un début d'amélioration, mais contredite par la persistance d'une anémie globulaire encore importante ». Dans de nombreuses observations, par ailleurs, l'amélioration de l'aspect du malade a précédé l'apparition de la guérison (FLYE SAINTE-MARIE) (117) ; mais dans d'autres une rechute a suivi cette amélioration (CARCOPINO), dans d'autres encore, la guérison est apparue alors que le teint n'avait subi aucune modification heureuse.

b) *L'appétit.* Après les premières injections antimoniales qui peuvent provoquer chez le malade un certain malaise passager, l'appétit renaît plus ou moins rapidement, et le sujet retrouve progressivement, mais très lentement, son activité normale. Cette reprise de force, si elle est souvent précoce, n'indique jamais cependant qu'il n'y aura pas de rechute au bout d'un temps plus ou moins long.

c) *Le poids.* Pour Mlle COULANGE, l'augmentation progressive du poids est le meilleur critère de guérison. D'ELSNITZ confirme cette opinion et rappelle que cette augmentation est parfois très rapide (1 kg. par semaine). Cependant l'amélioration de l'état général du malade n'est jamais une preuve que celui-ci est à l'abri d'une rechute ainsi que le prouvent les observations si nombreuses de NAPIER.

Il est à noter, toutefois, avec cet auteur, que si les progrès cliniques du malade sous l'influence du trai-

tement ne peuvent être un critère sûr de guérison, on peut tout de même en retirer quelques indications pour juger de l'action de la thérapeutique. Il est utile de remarquer à ce sujet que le pronostic de la maladie fut considérablement amélioré, grâce à la découverte de l'uréa-stibamine par BRAHMACHARI qui employait, auparavant, les sels minéraux de l'antimoine. Or BRAHMACHARI note comme première et principale action de l'uréa-stibamine, une chute rapide de la température, suivie d'une amélioration parallèle de l'état général.

C. — *Splénomégalie.*

On observe, après chaque injection intra-veineuse d'un produit stibié, une splénocontraction assez nette, tout au moins, lorsque la sclérose de cet organe n'est pas encore constituée (CHOPRA). Cette diminution de volume de la rate n'est que transitoire, et tous les médecins qui ont eu l'occasion de traiter les leishmanioses viscérales internes, sont d'accord pour déclarer que la splénomégalie est de tous les signes, *l'un de ceux qui disparaît le plus lentement.*

Il en est de même pour l'hépatomégalie et l'hypertrophie ganglionnaire (GIRAUD), lorsque celle-ci existe.

LES TESTS HEMATOLOGIQUES

Les modifications de la formule sanguine, anémie, leucopénie et inversion de la formule leucocytaire, sont constantes et toujours très prononcées au cours du Kala-Azar et reflètent bien la gravité de l'infestation leishmanienne.

Après les premières injections stibiées, GIRAUD, Mle COULANGE et HAIM notent une aggravation des signes hématologiques : le nombre des globules rouges

diminue, celui des leucocytes aussi, tandis que le taux des mononucléaires augmente (1). C'est cette aggravation, qui, jointe à la poussée thermique, représenterait pour GIRAUD la phase négative de la maladie ; celle-ci durerait de une à trois semaines. D'ELSNITZ constate aussi, parfois, cette élévation de la température, mais n'a jamais observé de variations parallèles de la formule sanguine.

Toujours est-il que, sous l'influence du traitement, la formule sanguine évolue vers la normale, l'augmentation du nombre des globules blancs précédant généralement celle du nombre des globules rouges, et cette progression du taux des éléments figurés du sang se poursuit sûrement vers l'équilibre, lorsque la guérison doit survenir ; nous citons comme exemple une observation de D'ELSNITZ qui montre bien cette progression (284).

Mais l'équilibre normal n'est atteint que très lentement, et c'est pourquoi les variations quantitatives des hématies et des leucocytes ne peuvent être d'aucun secours pour la conduite de la cure.

Il semble même que ce sont les troubles hémato-logiques qui persistent le plus longtemps et, parmi eux, les troubles de la série monocytique : la mononucléose étant « le véritable stigmate sanguin de la maladie » (GIRAUD). Ce fait est d'observation courante, tant dans le bassin méditerranéen qu'en Asie.

(1) Ce te constatation s'explique difficilement par l'action nocive de l'antimoine qui ne provoque que de faibles perturbations hémato-logiques, et seulement à des doses toxiques, si l'on en juge par les expériences citées (page 123).

Il est à noter cependant que les injections stibiées sont faites dans des conditions différentes : organisme sain, lorsqu'il s'agit des expériences de LAUNOY, LAGODSKY, etc. ; organisme déjà lésé, lorsqu'il s'agit des observations de GIRAUD, COULANGE et HAIM.

DATES	Total Néostibosan atteint à chaque date (en gr.)	Hématies	Leucocytes	Polynucléaires		Lymphoc.	Grd. mono.	moy. mono.
				neutro- philes	éosino- philes			
23 3 1937		3.200.000	2.000	49 %		33 %	1 %	17 %
13 4 1937	5,65	2.400.000	2.500	51 %		25 %		24 %
22 4 1937	0,65	3.100.000	3.700	56 %		12 %		32 %
3 5 1937	13,65	3.400.000	4.000	28 %		41 %	5 %	26 %
12 5 1937	17,65	3.600.000	4.400	44 %		43 %		13 %
18 5 1937	21,15	3.800.000	3.700	45,5 %	1,5 %	40 %	9 %	11 %
25 5 1937	23,15	3.900.000	5.000	31 %	4 %	48 %		17 %
31 5 1937	25,65	4.100.000	4.450	46 %	4 %	39 %		11 %
9 6 1937	29,65	3.700.000	4.500	48 %	4 %	39 %		11 %
15 6 1937	32,15	4.100.000	3.500	37 %	4 %	35 %		23 %
6 10 1937		4.400.000	10.670	67 %	2 %	18 %		13 %
12 1 1938		4.200.000	6.300	71 %	3 %	15 %	3 %	8 %

NAPIER (242) accorde une certaine importance à l'évolution du taux des monocytes, mais porte surtout son attention au rapport entre les monocytes et les histiocytes. Cet auteur traite une série de 59 malades par le Néostibosan, en injections intra-veineuses, et procède à des examens répétés du sang circulant et accessoirement à des examens de la pulpe splénique. Avant le traitement il note une augmentation du nombre des *histiocytes*, le rapport entre le nombre des monocytes et des hystiocytes étant au-dessous de 1. Les malades sont alors traités et classés en deux groupes :

1° — Ceux chez lesquels le traitement entraîne une amélioration clinique (54 malades).

2° — Ceux chez lesquels le traitement n'entraîne aucune amélioration, ou seulement une amélioration très légère (5 malades).

Dans le premier groupe on constate une chute du nombre des histiocytes et une augmentation de celui des monocytes : le rapport entre monocytes et histiocytes étant à la fin complètement renversé. Dans le 2° groupe il y a bien augmentation du chiffre global des leucocytes, mais le rapport monocytes/histiocytes ne se modifie pas.

L'auteur, d'ailleurs, n'accorde aucune valeur pronostique à ces modifications puisqu'elles sont tardives, elles aussi, n'apparaissent que 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement et n'étant pas accentuées au début.

Il est à remarquer, toutefois, à ce sujet, que la ponction de la moëlle osseuse, si facile à faire et si peu douloureuse au niveau du sternum, pourrait, sans doute, donner des renseignements bien plus précis, puisque le *myélogramme* reflète beaucoup plus exactement qu'une formule sanguine l'état et la genèse des modifications sanguines.

LES TESTS HUMORAUX

BRAHMACHARI, le premier, en 1917, décrit les « globulin tests » et pense que les réactions du sérum leishmanien sont sous la dépendance des variations du taux des albumines du sérum, et, depuis, diverses techniques ont été proposées pour donner à ces

phénomènes une application pratique. Diverses théories ont été, entre temps, discutées pour expliquer la floculation du sérum sous l'influence de certains agents chimiques ou physiques. Il semble bien, aujourd'hui qu'il s'agisse seulement de savoir si cette floculation est due à une variation *quantitative* ou *qualitative* de la fraction des globulines qui précipite dans l'eau distillée : l'euglobuline. Les relations étroites existant entre les modifications humorales du sérum sanguin et ses propriétés de floculation étant communément admises il nous paraît utile de décrire, en premier lieu, l'influence du traitement stibié au cours du Kala-Azar sur le *taux des protéines sanguines*, puis, ensuite, son influence sur les réactions de *floculations*.

1. Modifications du taux des protéines.

Le fait qui domine l'étude des modifications du taux des protéines du sérum sanguin est certainement celui du choix d'une méthode de dosage : on comprend facilement les hésitations du médecin à recourir à des procédés sur lesquels les chimistes les plus qualifiés, eux-mêmes, paraissent encore divisés, ainsi que nous l'avons vu.

Il se pose aussi, à ce sujet un autre problème : c'est celui de la facilité et de la rapidité du dosage. L'infection leishmanienne, en effet, évolue très lentement : les dosages doivent donc être répétés maintes fois, et l'on doit pouvoir en pratiquer plusieurs à la fois, sans perte de temps excessive, surtout lorsque l'on suit un grand nombre de malade (condition nécessaire pour obtenir une statistique sûre).

LLYOD et PAUL adoptent la *méthode réfractométrique de Roberston*, et pratiquent sur chaque échantillon de sérum trois examens réfractométriques (les résultats des premiers examens sont tout d'abord

comparés avec ceux que l'on obtient sur le même échantillon, par une méthode chimique dont les auteurs n'indiquent pas la technique). Ils suivent ainsi 21 malades, 5 mois durant, à raison de 1 dosage tous les 7 jours, environ. Ces auteurs dosent le taux de :

la sérum-albumine (qu'ils appellent *albumine*),
la globuline totale,
la pseudo-globuline,
l'euglobuline

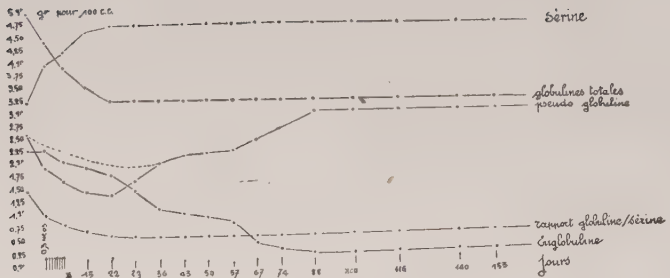
et ils considèrent le rapport globuline/sérum-albumine (alors que les auteurs méditerranéens considèrent le rapport inverse sérum-albumine/globuline).

LLYOD et PAUL commencent par étudier l'évolution du quotient albumineux sous l'influence du traitement et leurs conclusions sont les suivantes :

1° Lorsque la guérison doit se produire, le quotient albumineux tombe à la normale et cette évolution signe la guérison.

2° Si le graphique montre, au contraire, une courbe irrégulière, il faut instituer un nouveau traitement intensif.

Puis LLYOD, NAPIER et PAUL suivent 21 malades et étudient les modifications des différentes fractions protéïniques sous l'influence d'un traitement intensif, sous celui d'un traitement insuffisant (1 à 2 injections de néostibosan), et sous celui d'un traitement avec des produits différents (Néostibosan, émétique de soude, uréastibamine). Des graphiques publiés, nous reproduisons celui d'une guérison typique, après 8 injections de Néostibosan à 0 gr. 30, journalières :



Il existe, aussi, deux groupes de sérums atypiques rares d'ailleurs : dans le premier il n'existe pas de variation des globulines totales et des sérum-albumines ; dans le deuxième les pseudo-globulines et les euglobulines ne sont pas modifiées.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

1° Dans un premier stade : les globulines totales et les pseudo-globulines augmentent de façon rapide ; d'où croisement des deux courbes, sérum-albumine-globuline totale. (courbe en x).

Dans un deuxième stade, les pseudo-globulines recommencent à augmenter, les euglobulines baissent ; le point de seconde intersection de ces deux courbes correspondrait au point où les valeurs de la sérum-albumine et de la globuline totale se stabilisent pour la première fois : d'où retour à la normale du quotient albumineux. De ce point la courbe des pseudo-globulines atteint progressivement celle des globulines totales, tandis que celle des euglobulines descend avec une égale régularité vers la normale.

Dans les cas atypiques seules les fractions modifiées évoluent, de même, vers la normale.

2° Lorsque la maladie évolue vers la guérison, les protéines sériques reprennent leurs valeurs normales approximatives : 120 jours après le début du traitement, et cela, quel que soit le produit thérapeutique employé.

La guérison sérologique est alors certaine.

3° Les graphiques des protéines sont beaucoup plus sensibles que tous les tests précédemment employés : à chaque étape du cas observé le graphique montre si le progrès vers la guérison est obtenu ou non, alors que les signes cliniques ne donnent pas une mensuration métrique et sont soumis à des influences extérieures, comme une maladie intercurrente, qui ne sont pas réfléchies sur les graphiques des protéines.

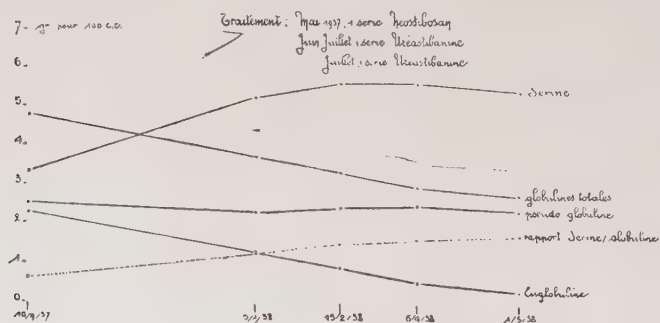
Ces images sont séduisantes par leur netteté et elles reflètent admirablement bien cette évolution si longue et si progressive du Kala-Azar. Elles apportent une aide précieuse à LLYOD, NAPIER et PAUL qui règlent le traitement d'après leur aspect.

Il nous a donc semblé utile de rechercher, parmi les observations de Kala-Azar méditerranéen publiées, celles qui pouvaient permettre d'établir un graphique sérologique. Nous avons ainsi retenu 13 observations qui ont été publiées par les médecins suivants :

1. — BENHAMOU, GILLE et NOUCHY (24). (Observation dans laquelle un graphique est établi par les auteurs.)
2. — BÉNARD, POUMAILLOUX et BRINCOURT (43).
3. — BÉNARD, POUMAILLOUX et BRINCOURT (43).
4. — LEMIERRE, LAPORTE et ISRAEL (187).
5. — MONGE J., GIRAUD P., MONGE F. (226).
6. — D'ÆLSNITZ et Mlle GAUTCHI (267).
7. — D'ÆLSNITZ et CARCOPINO (269).
8. — D'ÆLSNITZ, BONNET et RAYBAUT (278).
9. — RATHERY, DEROT et CONTE (304).
10. — BERNARD (44), observation XXIX.
11. — BERNARD (44), observation XXXV.
12. — MARTIN, CHORINE et ROUÉSSÉ (277).
13. — NICAUD, LAUDAT, BOLGERT et BRETON (254).

Les chiffres que nous avons relevés dans les 9 premières observations permettent d'établir des graphiques qui se rapprochent de ceux de LLYOD, NAPIER et PAUL.

Nous ne pouvons reproduire ici toutes les images que nous avons obtenues et nous rapportons seulement, à titre d'exemple, celle que l'on peut construire à partir de l'observation de LEMIERRE, LAPORTE et ISRAEL, parce qu'elle est la plus caractéristique (le taux des pseudo-globulines n'est pas donné par les auteurs, nous l'avons obtenu en faisant la différence du taux des globulines totales et de celui des euglobulines). (1)



Par contre les images que nous avons pu construire à partir des 4 autres observations citées sont absolument irrégulières et les modifications du taux des protéines ne correspondent pas du tout aux variations de la maladie.

DISCUSSION

1° Les 25 graphiques de LLYOD, NAPIER et PAUL semblent particulièrement précis ; cependant, d'après

(1) Nous rappelons que les auteurs Indous envisagent le rapport globuline/sérine, alors que les auteurs Français considèrent le rapport inverse : sérine/globuline, tel que nous le donnons.

les chimistes (KAYSER) (166), la méthode réfractométrique offre plusieurs causes d'erreur, dont la principale serait d'être à la présence des lipides qui peut troubler l'indice réfractométrique du sérum, en dehors de toutes modifications des protéines.

Nous n'avons aucune compétence pour discuter la valeur de cette méthode de dosage, quant à la valeur chimique des fractions protéïques qu'elle sépare. Nous admettons, donc que LLYOD, NAPIER et PAUL mesurent les variations de l'indice réfractométrique du sérum sanguin leishmanien, lorsqu'on lui ajoute une quantité donnée de solution de sulfate de soude à des concentrations données.

Nous considérons, cependant, que cette façon de comparer le sérum sanguin à différentes étapes de la maladie offre, empiriquement, autant d'intérêt que celle qui consiste à mesurer l'indice photométrique du sérum après l'adjonction d'eau distillée, de formol, d'une solution de sel d'antimoine, etc, etc...

Si cette méthode n'offre aucune certitude chimique elle peut, sans doute, donner une indication très utile au clinicien, et c'est à ce point de vue seulement que LLYOD, NAPIER et PAUL la considèrent.

2° Il nous est difficile de comparer les résultats obtenus à partir des observations françaises : les examens sont en effet répétés moins souvent, de plus les méthodes de dosages ne sont pas données le plus souvent avec l'observation publiée (la connaissance des techniques employées ne saurait être d'ailleurs d'aucune utilité pratique, puisque le problème se ramènerait alors à celui de l'identité des différentes fractions protéïques séparées par des méthodes qui ne sont pas identiques). Par ailleurs les malades cessent le plus souvent d'être observés avant que les six mois, donnés comme nécessaires pour affir-

mer la guérison, se soient écoulés ; et l'on ne peut ainsi avoir aucune certitude.

3° Cependant, les graphiques de LLYOD et PAUL et 9 de ceux que nous avons pû construire paraissent identiques, et la guérison semble signée par le retour à la normale du syndrome humoral.

4° Toutefois, en tant que test thérapeutique, quelle peut être la valeur des graphiques sérologiques, cette valeur étant fonction de la précocité de l'apparition des modifications humorales ?

Pour LLYOD, NAPIER et PAUL, aussi longtemps que les courbes sont en train de progresser vers la normale, il ne faut donner de traitement ultérieur. Des rechutes dans les courbes indiquent qu'un traitement est nécessaire. Une très importante application du test graphique est d'empêcher un traitement superflu qui peut être contraire à la guérison.

Les graphiques des auteurs Indous montrent que les variations suivent de très près l'injection thérapeutique du produit stibié, mais que cependant la guérison ne peut être affirmée, au minimum qu'à la fin de la deuxième période (croisement des courbes englobulines pseudo-globulines, normalisation du quotient albumineux), c'est-à-dire 10 à 30 jours et plus après le début du traitement. Dans les graphiques obtenus à partir d'observations françaises, et les réserves faites plus haut étant rappelées, il semble que ces modifications soient encore beaucoup plus tardives et n'apparaissent qu'au bout de quelques mois.

En l'état actuel de la question, il est extrêmement difficile de se former une opinion, mais il semble

bien que l'étude du syndrome humoral au cours du Kala-Azar, puisse s'avérer très fertile en applications pratiques.

2. Modifications des réactions de floculation.

En tant que *tets diagnostiques* les réactions de floculation du sérum sanguin devaient être considérées surtout du point de vue de leur spécificité et de leur constance, et nous avons déjà vu les critiques que l'on pouvait faire à ce sujet.

En tant que *tests de guérison* les mêmes réactions doivent être considérées surtout du point de vue de leur sensibilité c'est-à-dire que seules sont à retenir celles qui persistent le plus longtemps après l'arrêt du traitement, et dont la disparition signe le retour à la normale. Il semble alors que ce sont les réactions de Chopra et la lacto-gélification qui ont le plus de valeur.

En tant que *tests thérapeutiques* les réactions de floculation du sérum leishmanien doivent être considérées du point de vue de leur sensibilité, encore, mais d'une façon inverse : c'est-à-dire que l'on ne doit retenir que celles dont la disparition est la plus précoce et dont la disparition se fait sans retour, signant ainsi à l'avance la guérison à venir.

Les phénomènes de floculation du sérum sanguin paraissent à première vue un moyen facile, rapide, pratique, pour juger des troubles humoraux du sérum. Et, comme tels ils devaient, particulièrement, retenir l'attention des médecins. Ce fait explique la multiplicité des agents employés et des techniques proposées, chaque méthode devant apporter une précision nouvelle : *il semble que la lecture photométrique de la floculation du sérum soit bien le seul phénomène mesurable et, par conséquent, le seul à retenir.*

En tant que *tests thérapeutiques* les réactions de floculation du sérum ont la même valeur que tous les autres signes morbides. Pour faciliter cette étude nous envisagerons les variations de la *formol-leucogélification* sous l'influence du traitement, parce qu'elle est la plus sensible et la plus étudiée, et nous montrerons, ensuite, ses rapports avec les autres réactions de floculation.

I. INTERET DE LA FORMOL- LEUCOGELIFICATION

A. Cas où elle s'améliore tôt après le traitement lorsque la guérison doit survenir.

Si nous en croyons BERNARD (44), dont l'expérience porte sur 53 cas de Kala-Azar, « aucune hésitation n'est possible », au sujet de la valeur de la réaction au formol en tant que moyen de contrôle de l'évolution de la maladie. Et l'auteur ajoute : « Si nous examinons attentivement nos observations de Kala-Azar infantile, dans tous les cas où la réaction au formol était positive lors de la mise en train du traitement, nous l'avons vue décroître, puis disparaître, en accord avec l'amélioration clinique. »

« Dans l'observation I, après 2 réactions positives en décembre 1931 et en août 1934, l'insistance de la thérapeutique (il s'agissait d'un cas avancé) a vu céder les signes cliniques en même temps que la gélification et l'opacification du sérum disparurent dans le sérum après l'addition de formol. Même remarque pour les observations IV, XXIX, XLI, XLIV, LI, pour ne citer que les plus typiques. »

On pourrait même « établir un parallèle entre la profondeur de l'atteinte viscérale et la *rapidité et l'intensité* des phénomènes de gélification et d'opa-

cification, ceux-ci devenant plus tardifs et plus estompés à mesure que s'installe la guérison. Dans l'observation XLIV, par exemple, nous lisons :

« 23 février 1935: R.F. + (opacification, gel. en 5')

14 avril 1935 : R.F. + (opac. et gél. en 20')

18 mai 1935 : R.F. — (opac. et gél. incomplètes
en 24 heures).

24 octobre 1935 : R.F. — (ni gel. ni opac. après 24
heures).»

LLYOD, NAPIER et PAUL, par ailleurs, indiquent que la formol-leucogel réaction évolue parallèlement à la maladie et s'estompe au fur et à mesure que la guérison apparaît.

B. Cas où la persistance de la formol-leucogel réaction fait prévoir une stibio-résistance.

Lorsque la formol-leucogel réaction persiste trop longtemps, il faut craindre une stibio-résistance, et LESNÉ, LAUNEY et LOISEL (190), à ce sujet, signalent un cas de Kala-Azar où de nombreux essais thérapeutiques restent impuissants : la formol-leucogel réaction reste positive, et elle ne disparaît qu'après un traitement à l'uréastibamine, celui-ci entraînant la guérison.

C. Cas où la formol-leucogel réaction réapparaît et marque une rechute.

La réapparition de la formol-leucogel réaction peut être le signe d'une rechute. Ainsi, dans l'observation publiée par GIRAUD (131), à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1935, la réaction était négative après le traitement ; elle est restée *négative six mois* et sa réapparition, à ce moment, a traduit une rechute de la maladie.

Il semble donc que la formol-leucogel réaction soit

un bon guide thérapeutique. Mais il faut examiner de plus près ses variations et rechercher à *quel moment* cette réaction commence à disparaître, et s'il n'existe pas de *discordances entre ses modifications et celles de la maladie*.

II. CRITIQUE DE LA FORMOL-LEUCOGEL REACTION

A. *La formol-leucogel réaction persiste très longtemps après l'arrêt du traitement.*

Ainsi, dans l'observation I de BERNARD (citée comme exemple plus haut pour montrer l'évolution parallèle de la maladie et des réactions de floculation), la négativation de la réaction n'apparaît que 4 mois après le début du traitement et 2 mois après l'arrêt de celui-ci :

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans, vue le 9 octobre 1933 :

Le 9 Septembre 1933 :

Formol-leu. g. + (opacification en 5', gél. en 15').

R. à l'uréas.i. + au 1/100.

Le 25 novembre 1933 :

Après 2 séries d'uréastibamine (1,40 et 0,80).

Formol-leuc. g. + (opacification en 24 heures)

R. à l'uréas.i. + au 1/100.

Le 6 janvier 1934 :

Formol-leuc. g. — (réaction incomplète après 24 heures)

R. à l'uréas.i. + au 1/100.

RAYBAUT (307) fait la même constatation et nous citons l'observation XVIII (parue dans sa thèse, et qu'il emprunte à D'ÆLSNITZ et Mlle GAUTSCHI).

Le 21 juin 1933.

Formol-leucogel : positive

R. de Copra. : Positive

Le 21 juin un traitement est institué (3,35 de néositbosan en 16 injections journalières). Les signes cliniques disparaissent dès la fin de la série, et :

Le 27 janvier 1934.

Formol-leucogel : positive

R. de Copra. : Positive

Le malade est revu en 1935, c'est-à-dire un an plus tard, *et il est en parfaite santé.*

RAYBAUT insiste sur ce fait et il montre, par d'autres observations que la formol-leucogel réaction ne se négative, bien souvent que *six mois après la guérison clinique.* Il rappelle ensuite les conclusions de son maître D'ÆLSNITZ, pour lequel « on ne saurait chercher un test de guérison dans la disparition des désordres humoraux, plus particulièrement de l'inversion du rapport sérine/globuline, ou des réactions qui le caractérisent : formol-leucogel réaction et réaction de Chopra : cette négativation des tests biologiques ne se fait que lentement, mais spontanément après la guérison clinique et hématologique, et l'on risquerait souvent de prolonger un traitement dont l'application excessive n'est pas sans dangers. »

On ne peut donc se fier à la persistance de la formol-leucogel réaction pour continuer, intensifier ou reprendre le traitement, puisque la guérison peut survenir sans traitement ultérieur.

B. La formol-leucogelification ne s'atténue que après l'arrêt du traitement.

Ce fait se retrouve dans les nombreuses observations publiées, et nous ne rappelons comme exemple, que l'observation de D'ÆLSNITZ, BONNET et RAYBAUT (278), dans laquelle la réaction au formol ne commence à *s'atténuer que 2 mois après l'arrêt du traitement.*

Les variations *qualitatives* de la réaction ne peuvent donc avoir aucune valeur en tant que *test de conduite thérapeutique.*

C. Les discordances.

a) *La formol-leucogel réaction peut apparaître ou s'aggraver pendant le traitement, ou même après lui,*

bien que la guérison doive survenir (sans nouvelles injections).

Nous reproduisons, à titre d'exemple, l'observation XXXVII de BERNARD, et celle de BENHAMOU, FAUGÈRE et CHOUSSAT (35).

Observation de Bernard :

Vanz... Marius. Vu le 6 octobre 33. Début de la maladie il y a 9 mois.

Le 6 octobre 1933.

R. au formol —

R. à l'uréast. + au 1/10

1/100

1/1000

On fait au malade une série d'uréastibamine et une série de néostibosan.

Le 4 février 1934.

R. au formol + (gel et opac. en 15').

R. à l'uréast. + au 1/1000.

Le 2 avril 1934.

R. au formol + (gel et opacification en 24 heures).

R. à l'uréastibamine + au 1/1000.

Le 12 mai 1934.

R. au formol — (esquisse de gel et d'opac. après 24 heures).

R. à l'uréast. + au 1/1000.

La guérison persiste par la suite.

Observation de Benhamou, Faugère et Choussat :

Un enfant de 1 an, atteint de Kala-Azar, reçoit une série de néostibosan du 30 avril au 11 mai, puis une deuxième série du 27 mai au 7 juin. Or la formol-leucogelification, qui était négative au début du traitement, devient positive :

après 12 heures le 3 juin

après 6 heures le 8 juin

après 5 heures le 27 juin

et la rapidité de son apparition ne marque pas une aggravation de la maladie, puisque l'enfant est très nettement amélioré.

b) L'absence de la formol réaction n'est pas nécessairement liée à l'absence du parasite.

— La formol-leucogel réaction peut être négative,

alors que tous les signes de la maladie existent (*même les modifications protéïniques*). Et cette éventualité est assez fréquente, comme le rappellent BENHAMOU, BERNARD, RAYBAUT, NAPIER, LLOYD et PAUL. etc... (1)

— La formol-leucogel réaction peut être négative et une rechute peut survenir ; nous citons à ce propos, une observation de GIRAUD (131), qui rend parfaitement compte de ce fait.

S... Odette, âgée de 12 ans et demi, est vue le 19 décembre 1931. A ce moment :

la formol-réaction est positive

la ponction de rate est positive aussi.

Un traitement par le néostibosan est institué (*voie intramusculaire*) comme suit :

1 série de 0,50 en janvier

1 série de 0,50 en février, suivie d'application de rayons ultra-violets.

Une série de 0,56 en mars-avril

Une série de 0,64 en mai.

L'état général s'améliore, la fièvre disparaît, et en juin 1932, la température étant absolument normale, *on considère l'enfant comme guéri*, d'autant plus que :

la formol-leucogel réaction est négative.

Cette amélioration persiste pendant six mois.

(1) Nous rappelons à ce propos que LLOYD et PAUL, NAPIER, BENHAMOU, ont pensé que cette négativation de la formol-leucogelification pouvait être la preuve d'un *manque de défense* de l'organisme, et qu'elle pouvait donc signifier la gravité de l'infection. BERNARD, cependant, publie les observations de 17 malades, chez lesquels cette réaction était négative. Sur ces 17 malades :

11 ont guéri rapidement,

4 sont perdus de vue après amélioration,

2 sont morts (la ponction de rate a causé l'une de ces morts).

La négativation de la formol-leucogelification ne paraît donc pas avoir de valeur pronostique.

En décembre 1932 la réapparition des signes cliniques marque une *rechute*, que l'on traite par des séries d'injections intra-veineuses :

- 1 série de néostibosan en décembre-janvier
- 1 série de néostibosan en mars-avril
- 1 série d'uréastibamine en avril-mai
- 1 série de néostibosan en juin-juillet
- 1 série de néostibosan en juillet-août.

A ce moment-là :

la formol-leucogelification est positive en 1/4 d'h.

Par la suite un traitement poussé et des thérapeutiques adjuvantes amènent la guérison et la disparition définitive de la réaction au formol.

Ces différentes discordances enlèvent beaucoup de valeur à la formol-leucogelification en tant que *test de guérison et de conduite thérapeutique*.

III. VALEUR DES AUTRES REACTIONS DE FLOCCULATION, PAR RAPPORT A LA FORMOL-LEUCOGELIFICATION

Nous ne pouvons envisager que les plus courantes:

A. — *La réaction de Chopra*, disparaît parfois avant la formol-leucogelification. Le cas où sa disparition fut la plus précoce (à notre connaissance) est celui de BÉNARD, POUMAILLOUX et BRINCOURT (43). Elle est négative, en effet, 50 jours après la première injection d'uréastibamine (la formol-réaction étant encore positive). Mais il est évident que cette négativation est *trop tardive pour être utile*, et, de plus, il est assez rare que la disparition de la réaction de Chopra précède celle de la formol-réaction (RAYBAUD, BERNARD).

Cependant D'ELSNITZ (282), attire l'attention sur la précision que LABERNARDIE a apporté à la sensibilité de cette réaction « en utilisant une dilution au

1/1000 du sérum examiné, et en le traitant par une solution à 1/100 d'uréastibamine, il a pu établir que la densité optique, inférieure à 5, chez les sujets normaux, était supérieur à 15 chez les sujets atteints de Kala-Azar ». D'ELSNITZ confirme ces résultats et pense que « la photométrofloculation à l'uréastibamine est *susceptible* de devenir un contrôle thérapeutique et de fournir le critère de la guérison ».

Une expérimentation plus étendue est donc nécessaire pour montrer si les modifications de la réaction de Chopra sont assez nettes et *assez précoces* pour être utiles en tant que *tests de conduite thérapeutique*.

B. L'acido-gélification.

FABIANI et DENDALE (107) ont montré la valeur de la réaction à l'acide lactique en tant que *test de guérison*, puisqu'elle ne disparaît que 7 mois après l'arrêt du traitement (la formol-leucogélification, les réactions à l'uréastibamine et à l'eau distillée sont négatives au moins 3 mois). L'acido-gélification semble donc être bien la manifestation morbide qui disparaisse *la dernière*, et elle affirme ainsi le retour certain à la normale. Mais elle ne peut pas être un test de conduite thérapeutique.

C. La réaction d'Aurrichio et Chieffi.

Etudiée en France surtout par BERNARD, paraît aussi être un bon *test de guérison*. Sa disparition est lente, progressive. La valeur de la réaction en tant que *test de conduite thérapeutique*, demande, pour être prouvée, une expérimentation plus étendue.

D. Nous ne pouvons que citer les réactions qui sont d'appréciation délicate :

Globulin tests de Brahmachari (susceptibles ce-

pendant d'être améliorés par leur appréciation au photomètre).

Formol-néostibosan réaction de Nattan-Larrier, qui est variable selon les échantillons de formol utilisés(D'ELSNITZ).

Nous passons rapidement aussi sur les réactions dont l'expérimentation au cours de la leishmaniose n'est pas assez étendue pour que l'on puisse se former une opinion (réaction de Henry, réaction de Takata-Ara, réaction au sulfarsénol).

EN RESUME :

Les réactions de floculation du sérum, si l'on en juge par la formol-leucogélification, peuvent s'améliorer en même temps que les autres signes morbides et leur trop longue persistance peut marquer la résistance du parasite au traitement, leur retour indique une rechute.

Mais les réactions de floculation persistent longtemps après l'arrêt du traitement, leur variations « qualitatives » sont trop tardives pour être utiles (des réserves étant faites pour la « photométrofloculation à l'uréastibamine » et toutes les autres techniques dont l'expérimentation doit être poursuivie). Il existe, par ailleurs, des discordances très nettes entre l'évolution des signes morbides (parasitologiques, humoraux, cliniques) et celle des réactions de floculation du sérum leishmanien, ce qui limite beaucoup la valeur de ces réactions en tant que *tests de conduite thérapeutique*. (1)

(1) Rappelons que, chez le chien surtout, ces réactions de floculation sont sujettes à des variations inattendues et sans aucun rapport avec l'évolution de la maladie.

TESTS D'INTOLÉRANCE, D'INTOXICATION, DE STIBIO-RÉSISTANCE

Il faut aussi savoir reconnaître les cas où l'antimoine est nocif et ceux où il n'agit pas. Il peut, en effet, exister une *intolérance* à l'antimoine ou bien les doses injectées sont trop fortes.

1. Test d'intolérance

L'intolérance à un médicament quelconque est chose connue en médecine et chaque individu présente une susceptibilité particulière spécifique, vis-à-vis de certains agents thérapeutiques : l'exemple le plus remarquable en est donné par la crise nitritoïde qui suit l'injection d'arsenic. Les phénomènes d'intolérance doivent être distingués « des phénomènes d'intoxication (auxquels l'intolérance se surajoute couramment) qui sont proportionnels aux doses, et identiques pour une même substance avec des sujets différents » (TZANCK).

L'intolérance à l'antimoine peut apparaître d'emblée, elle est alors *primitive*, ou au cours du traitement, une certaine dose ne pouvant être dépassée, elle est alors *secondaire*.

Lorsque le médicament est injecté par la voie intraveineuse, comme c'est le cas le plus fréquent pour l'antimoine, il faut d'abord faire la part des troubles passagers qui ne sont imputables qu'au mode d'administration, l'injection intra-veineuse produisant bien souvent un certain état de choc, surtout lorsqu'elle est faite trop rapidement. Cette cause d'erreur étant signalée, on reconnaîtra l'intolérance à ces signes :

1° *Des troubles respiratoires*, caractérisés par une

toux coqueluchoïde, une dyspnée parfois impressionnante.

2° *Des troubles circulatoires*, tachycardie, affaiblissement du pouls, rougeur du visage, puis cyanose, état syncopal plus ou moins grave.

3° *Des troubles digestifs, vomissements, nausées.*

4° *Une élévation thermique à 40, 41°, rapide, brutale.*

2. Tests d'intoxication.

L'intoxication par l'antimoine s'observe dans deux circonstances différentes, soit lorsque le sujet est en état de déficience organique marquée (sujet taré ou maladie longtemps méconnue), soit lorsque l'antimoine est injecté trop longtemps (accumulation) ou à des doses trop fortes. Lorsque l'intoxication est due à un excès de posologie, les tests d'intoxication sont représentés par des phénomènes nerveux qui traduisent l'action nocive de l'antimoine sur le bulbe (dyspnée, toux, troubles circulatoires, troubles digestifs, élévation thermique) et qui peuvent être confondus avec les phénomènes d'intolérance. Si elle résulte, au contraire, d'une déficience organique ou d'une thérapeutique trop prolongée les signes qui la traduiront, et par conséquent les tests d'intoxication seront les suivants :

1° *Des troubles hépatiques* : augmentation de volume du foie, léger ictère, présence de pigments biliaires dans les urines, augmentation du taux de la bilirubine dans le sang.

2° *Des phénomènes d'insuffisance rénale* : oligurie, albuminurie, œdèmes, douleurs lombaires.

3° *Des douleurs rhumatoïdes*, signalées par BRAHMACHARI.

4° *Des troubles cutanés* : poussées passagères de

pemphigus (POINSO, D'ÉLSNITZ) ; « ecthyma stibié » (constaté chez le chien par PIGOURY) ; autant de signes qui disparaissent avec l'arrêt du traitement.

5° Une hyperthermie tenace.

6° Une aggravation générale de la *formule sanguine*, celle-ci pouvant être assez grave comme le fait remarquer GIRAUD.

Il faut souvent aller jusqu'à la limite d'apparition de ces signes d'intoxication pour avoir raison d'un parasite particulièrement rebelle (GIRAUD). C'est pourquoi il est nécessaire de bien connaître le mécanisme de l'intoxication (voir le chapitre précédent) qui peut résulter :

a) D'un défaut de fixation de l'antimoine, cette fonction étant directement liée au bon *fonctionnement hépatique* et à la présence dans l'organisme de *certaines corps anti-toxiques* (glutathion).

b) D'un mauvais *fonctionnement rénal*, d'où accumulation d'une trop grande quantité de médicament.

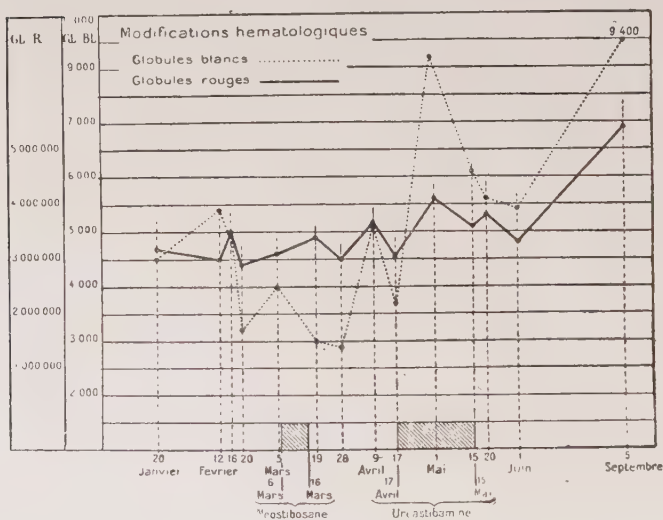
Ces deux faits sont riches d'applications pratiques surtout lorsque les limites minima efficaces et maxima toxiques de la capacité antimonisée sont extrêmement voisines et qu'il peut en résulter une stibio-intolérance (cf. page 111).

3. Tests de stibio-résistance.

La stibio-résistance est caractérisée par l'inaction totale ou partielle des sels d'antimoine. Les tests de cette résistance sont aussi difficiles à mettre en évidence que les tests de guérison. Il semble cependant que ce soit la *persistance, l'aggravation ou la reprise* des signes cliniques et des signes humoraux qui la traduisent. Mais l'on ne doit penser à la stibio-résistance que si ces signes n'ébauchent pas un retour à la normale environ *un mois* après l'arrêt du trai-

tement. Ce sont les observations de LLYOD, NAPIER et PAUL qui permettent de fixer et rendent nécessaire cette attente de un mois : l'observation clinique confirme, d'ailleurs, ces données, puisque l'on doit toujours attendre un mois environ avant de reprendre le traitement (BENHAMOU) (40).

L'observation d'ATTANÉ, FABIANI et DENDALE (14) montre bien comment la persistance de *tous les signes* est l'indication qu'il faut reprendre et modifier le traitement, et nous reproduisons le graphique que publient des auteurs au sujet des modifications de la formule sanguine sous l'influence du traitement :



Lorsque les injections d'antimoine sont trop faibles ou trop espacées on voit apparaître une intolérance acquise de l'organisme pour fixer l'antimoine (cf. page 114). Il en résulte logiquement que la stibio-résistance est bien souvent *secondaire*, et c'est en ef-

fet ce que l'on observe le plus souvent dans la pratique (GIRAUD) (1).

Il existe cependant des stibio-résistances *primitives*, lorsque le cas est trop avancé (GIRAUD) et que l'organisme est incapable de supporter la dose minima efficace nécessaire. Celle-ci peut aussi être imputable aux choix du médicament : les dérivés antimoniés les moins actifs étant ceux de l'antimoine trivalent, émétique de potasse et de soude (BRAHMACHARI), Fouadine (KHALIL, D'ELSNITZ).

La notion de capacité antimonisée permet de mieux concrétiser la façon dont peut se produire la stibio-résistance (cf. page 111).

La connaissance des phénomènes de stibio-résistance et de leur mécanisme est particulièrement utile : elle montre déjà de quelle façon on doit apprendre le traitement d'attaque du Kala-Azar, et elle fait revivre le vieil adage de la « thérapia stérilisans magna ».

VALEUR DES SIGNES MORBIDES EN TANT QUE TESTS DE GUERISON ET TESTS DE CONDUITE THERAPEUTIQUE

1° Tests de guérison.

La guérison ne peut être affirmée si l'on en croit NAPIER que *six mois* après une amélioration clinique importante qui permet au malade de reprendre sa vie normale. La lecture des observations françaises prouve que cette règle doit aussi être adoptée lorsqu'il s'agit du bassin méditerranéen (ex. observation de GIRAUD, page 167).

(1) Cette stibio-résistance est reproduite, expérimentalement par MALLARDI en ajoutant des doses progressives d'antimoine à des cultures de leishmanies.

2° Tests de conduite thérapeutique.

Quels signes peuvent permettre de prévoir la guérison et de cesser le traitement ?

a) Tous les signes, sans exception, ne peuvent disparaître qu'après l'arrêt du traitement, « à retardement », la guérison survenant sans traitement ultérieur.

b) Les signes qui sont améliorés les premiers sont les signes cliniques (température, poids, état général). Mais leur disparition n'est pas un critère de guérison, puisque cette amélioration peut être suivie d'une rechute dans les six mois qui suivent.

c) Il est impossible, cependant, de continuer durant six mois le traitement stibié intensif.

d) Il faut donc instituer un traitement d'attaque et surveiller le malade avec patience, puisque l'on sait que tous les signes peuvent disparaître spontanément par la suite.

e) L'examen clinique, la surveillance du malade garde quand même un certain intérêt pour déceler une aggravation de la maladie ou une mauvaise tolérance au traitement. Si la constatation d'une amélioration n'a pas de signification précise, il n'en est pas de même de la persistance des signes morbides et de l'apparition de signes nouveaux : il existe donc des tests de *stibio-intolérance*, de *stibio-intoxication*, de *stibio-résistance*, et ce sont là les seuls tests de conduite thérapeutique.

On ne peut donc traiter un Kala-Azar comme l'on traite une insuffisance cardiaque, par exemple, ou tout autre maladie dans laquelle l'examen journalier du patient dirige et fixe la thérapeutique : Il n'est

pas possible d'établir la conduite de la cure du Kala-Azar par cette seule méthode de recherche *individuelle* : celle des *tests de conduite thérapeutique*. Il faut donc résoudre le problème par une méthode collective, celle de *l'expérimentation thérapeutique* et chercher quel est le traitement qui s'est révélé le meilleur dans la plupart des cas.

QUATRIÈME PARTIE

Expérimentation Thérapeutique

CHAPITRE I

PRINCIPES DE LA CHIMIOThERAPIE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE II

LES DONNEES EXPERIMENTALES
DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

CHAPITRE III

L'EXPERIMENTATION THERAPEUTIQUE
DU KALA-AZAR

CHAPITRE I

PRINCIPES DE LA CHIMIOThÉRAPIE EXPÉRIMENTALE

Les premiers travaux parus au sujet de la chimiothérapie expérimentale sont ceux d'EHRlich à propos des spirillozes (arsenic), puis ceux de différents auteurs à propos des trypanosomiasés (arsenic et antimoine), puis à propos du paludisme (atébrine, plasmochine).

L'expérimentation est fondée sur les deux notions suivantes :

1° — Il faut que l'animal réagisse vis-à-vis de la maladie qu'on lui inocule expérimentalement d'une façon toujours identique, à peu de chose près, et que l'évolution de la maladie se fasse toujours de la même façon. Cette régularité est absolument nécessaire pour que l'on puisse juger de la valeur parasiticide d'un produit médicamenteux : comment, en effet, attribuer l'amélioration ou la guérison à ce médicament si la maladie expérimentale peut guérir spontanément ou, même, présenter des rémissions spontanées plus ou moins longues ?

2° — Il faut définir le COEFFICIENT THÉRAPEUTIQUE du médicament, comme nous allons le montrer.

Schématiquement l'expérimentation peut se concevoir ainsi :

A. INFESTATION DE L'ANIMAL.

A titre d'exemple nous citons quelques animaux utilisés : la poule, pour les spirilloses, la souris, le lapin pour les trypanosomiasés, certains oiseaux pour le paludisme.

B. DETERMINATION DE LA TOXICITE DU PRODUIT.

On injecte des doses croissantes à différentes séries d'animaux. On retient comme dose limite celle qui permet la survie d'un certain nombre d'animaux (le nombre admis est différent selon les pays). Cette dose est ramenée au kg. de poids corporel.

C. DETERMINATION DE LA DOSE CURATIVE.

On injecte à différentes séries d'animaux, infestés dans des conditions identiques, des doses croissantes du produit à expérimenter, et cela en se tenant nécessairement dans les limites de la dose toxique.

La dose optima sera celle qui permet la stérilisation de l'animal dans le laps de temps le plus court, et, dans le même laps de temps, la dose la moins élevée.

C'est à EHRLICH que revient le mérite d'avoir traduit, en 1906 la valeur thérapeutique d'un médicament en un rapport concret : le *coefficient thérapeutique*, celui-ci s'exprime par le rapport :

$$\frac{\text{dose curative}}{\text{dose toxique}} = \frac{C}{T} : \text{coefficient thérapeutique.}$$

Plus le rapport sera petit (c'est-à-dire plus élevée sera la dose tolérée), plus actif sera le médicament.

Pour ne pas créer de confusions il a semblé préférable d'adopter le rapport inversé (FLORENCE) (115),

$$\frac{\text{dose toxique } T}{\text{dose curative } C} : \text{---} : \text{coefficient thérapeutique.}$$

Car plus le chiffre sera élevé, plus grande sera la valeur curative du médicament considéré.

Il est à noter que le coefficient thérapeutique varie selon la *voie d'introduction* du médicament et avec *l'état évolutif de la maladie expérimentale*. (LAUNOY)

Ces trois problèmes étant résolus il en surgit un quatrième : celui de la transposition des résultats à l'homme.

D. TRANSPOSITION DES RESULTATS A L'HOMME.

Il n'existe aucun rapport mathématique permettant de transposer les doses de la toxicité ou d'activité d'un médicament, de l'animal à l'homme.

Le raisonnement qui consiste à multiplier la dose injectée par kg. corporel est absurde (LAUNOY). Si, par exemple, 0,10 d'une substance quelconque injectée par kg. de lapin, stérilise cet animal, on ne pourra pas injecter à un homme de 60 kgs $0,10 \times 60 = 6$ grs du médicament, sans provoquer des graves phénomènes d'intoxication.

On a donc conseillé d'appliquer la formule de MEEH en s'inspirant, avec MOORE, des travaux sur la thermogénèse. Et nous citons, à ce sujet, les conclusions de LAUNOY (181) :

« Les rapports de toxicité d'une même substance, pour des animaux d'espèce et de poids différents, *varient non comme les poids mais comme les surfaces*, c'est-à-dire selon l'aire d'élimination. D'après MEEH,

la surface et le poids sont dans le rapport :

$$S = K \sqrt[3]{P^2}$$

« Un animal pesant 8 kgs, par exemple, ne supporterait pas huit fois la dose que supporte un animal

de 1 kg, mais $\sqrt[3]{8 \times 8} = 4$.

Donc il supporterait seulement 4 fois.

« Prenons un exemple concret. Un rat de 140 grs supporte 0,02 d'anilarsinate de soude. Pour un homme de 70 kgs le rapport est :

$$\frac{S}{S'} = \frac{7000}{140} = 500, \text{ d'où l'on tire : } 0,02 \times 500 = 10 \text{ gr.}$$

« Or on ne dépasse pas 1 gr. habituellement.

$$\sqrt[3]{200^2} = 63. \text{ Rapport de } \frac{S}{S'} = \frac{1}{63} \text{ d'où l'on tire}$$

$63 \times 0,02 = 1,26$ ce qui est une dose normale.

« Cette façon de procéder n'oblige pas à des calculs très compliqués, elle peut conduire à de bons résultats. Nous avons montré nous même, très récemment, à propos d'un travail de M. VELU relatif au traitement de l'infection par T. Equiperdum des baudets du Maroc, que le calcul établi comme ci-dessus, en partant des données expérimentales publiées par nous sur le chat infecté par le même virus, pouvait donner d'emblée la dose active à injecter au baudet. Il n'en est pas toujours ainsi. Néanmoins il faut conseiller vivement l'emploi de la formule ci-dessus ou d'une des formules analogues qui ont été proposées, pour établir les rapports de toxicité sur des animaux de poids différents.

« Si donc, d'une façon générale, on ne peut injecter

ter d'emb'ée une dose efficacement thérapeutique chez les grands animaux, on se trouve conduit, par cela même à *répéter les injections de doses supportées par eux sans risques d'intoxication*. Ce faisant, nous tombons sur un autre genre d'écueil. Il est à deux pointes :

«a) L'une d'elle concerne d'abord la manière dont l'animal traité supportera les injections *répétées* du médicament, ces injections répétées n'étant pas forcément uniquement utiles. Par leur répétition elles peuvent provoquer des lésions variées. Mais admettons que l'homme ou l'animal malade supportent sans risques la répétition des injections du médicament. Alors.

«b) *Se présente la seconde pointe de notre écueil, celle-ci est spécialement redoutable, c'est celle de la possibilité d'une accoutumance du virus au médicament.*»

Le principal écueil, lorsqu'on transpose l'expérimentation à l'homme est donc l'impossibilité de fixer *exactement la dose toxique*, et l'obligation d'agir par tâtonnements successifs. Cette méthode entraîne une certaine perte de temps et surtout elle prédispose à *la résistance acquise* du parasite (1).

Nous venons d'esquisser à grands traits, l'expérimentation des arsenicaux tel'e qu'on la pratique dans la syphilis et les trypanosomiasés. Ce que nous en avons dit s'applique aussi au paludisme et à d'autres maladies parasitaires.

(1) Cela s'est vu pour certains trypanosomes, pour certaines spirilloles. On est en droit de se demander s'il ne peut en être de même pour certaines leishmanies, surtout lorsque l'on connaît la faculté d'accoutumance de ce parasite in vitro (MALLARDI) et in vivo (*post-Kala-Azar dermal leishmaniasis*).

Mais il est à remarquer que lorsque l'on parle de dose toxique et de dose curative il s'agit toujours d'une dose administrée PAR UNE INJECTION UNIQUE, celle-ci étant suffisante pour stériliser l'organisme de l'animal infesté expérimentalement. Sur l'animal il n'est pas difficile de définir la dose toxique et la dose curative, lorsque celle-ci est donnée en une seule fois. Et l'on peut assez facilement, nous l'avons vu, avoir un point de départ pour l'expérimentation humaine.

Mais lorsque la stérilisation de l'organisme nécessite *la répétition des injections* le problème se complique particulièrement, ce qui est le cas pour l'expérimentation des sels d'antimoine employés dans *la leishmaniose viscérale*.

Donc le « coefficient thérapeutique » ne peut être fixé, et c'est dans ce cas qu'il faut avoir recours à une notion nouvelle, celle de « *la capacité mécidamenteuse* ».

CHAPITRE II

DONNÉES EXPÉRIMENTALES DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

Dans des maladies telles que la syphilis les trypanosomiasés, l'expérimentation chimique systématique sur des animaux de laboratoire a toujours précédé l'application de la thérapeutique à l'homme. Il n'en est pas de même dans le Kala-Azar : les premiers succès thérapeutiques au cours de cette affection furent obtenus, en effet, sans recherches expérimentales préalables. La raison en est que l'on ne connut pas, pendant longtemps, d'animal capable de présenter des réactions constantes, égales, vis-à-vis de l'infection leishmanienne.

I. LA LEISHMANIOSE CANINE.

Il semblerait logique d'expérimenter les produits stibiés sur *le chien*, puisque celui-ci est infecté naturellement et représente le réservoir de virus principal dans le bassin méditerranéen. C'est cependant l'inverse qui s'est produit, et c'est le chien qui a bénéficié, après l'homme, des bienfaits de la thérapeutique stibiée (AUGIER et FAURE-BRAC). Ce fait s'explique facilement si l'on songe que le chien n'est jamais parasité aux Indes. Or, c'est en Asie que la leishmaniose interne fut identifiée pour la première fois, et que les pre-

miers produits thérapeutiques furent surtout expérimentés.

Mais le chien n'a pas servi d'animal d'expérience, par la suite, pour une autre raison : l'évolution de la leishmaniose canine n'est pas exactement comparable à celle de la leishmaniose humaine. Elle est, en effet, beaucoup plus longue et beaucoup plus sujette à des rémissions spontanées assez prolongées.

Le chien atteint de leishmaniose présente des *éruptions cutanées* : dépigmentation, eczéma furfuracé, ulcères ; de l'amaigrissement ; des signes oculaires, kératites, conjonctivites.

Le diagnostic de probabilité s'obtient comme chez l'homme par les différentes recherches de flocculation du sérum sanguin (la formo-leuco-gel réaction, surtout) ; et le diagnostic de certitude par la recherche du parasite. Mais deux faits sont à retenir :

1° Le parasitisme est toujours prononcé au niveau de la peau : il est même parfois plus étendu au niveau du derme qu'au niveau des organes internes (DONATIEN, LESTOQUARD et PARROT). Les frottis dermiques permettent presque toujours de déceler le parasite.

2° Le parasitisme n'est pas proportionnel à la gravité de l'infection (DONATIEN, LESTOQUARD), c'est-à-dire que les parasites peuvent être très nombreux et les signes cliniques très discrets, l'inverse étant souvent observé.

L'évolution de la maladie est extrêmement longue. La période d'incubation est encore mal fixée, mais correspond certainement à quelques mois, et les signes de l'affection n'attirent l'attention que très tardivement. La maladie se poursuit ensuite de longs mois, souvent un an ou deux avec des rémissions spontanées qui semblent réglées par les saisons — automne et début de l'hiver — (SÉVENET, DONATIEN, PARROT et

LESTOQUARD). Il y a là des infections silencieuses (très utiles à connaître pour la prophylaxie) qui peuvent, brusquement et sans causes apparentes,(1) faire place à des infections suraiguës, rapidement mortelles.

L'influence du traitement sur la marche de la maladie est difficile à apprécier parce que les signes cliniques évoluent très lentement, et qu'ils peuvent réapparaître après une période de latence plus ou moins longue. La formo-leuco-gel réaction ne donne, à ce point de vue, aucun renseignement précis car ses variations sont loin d'être toujours en rapport avec la gravité de la maladie et son évolution.

L'absence du parasite au niveau de la peau ou des organes internes n'est pas un critère de guérison car la maladie peut reparaitre plus ou moins longtemps après un examen négatif, ou bien tous les signes cliniques s'améliorent et les signes cliniques disparaissent, alors qu'aucun traitement n'a été institué.

D'ailleurs les produits stibiés semblent peu actifs sur la leishmaniose canine, si l'on en juge par les statistiques de FAURE-BRAC, (18) statistiques qui apportent un pourcentage de guérison de 3 à 5 %, sur 1000 chiens traités. Ces résultats ont été obtenus après des traitements avec l'émétique de potasse, de soude, et le néostibosan. L'emploi de l'anthiomaline semble devoir améliorer le pronostic de la leishmaniose canine.

Il reste cependant difficile, en l'état actuel des choses, de prouver l'efficacité d'un produit stibié par l'expérimentation sur le chien et les chimistes semblent bien y avoir renoncé (KIKUTH et SCHMIDT). (167)

(1) Les recrudescences aiguës de la leishmaniose canine pourraient être dues à une *surinfection*, l'infestation leishmanienne n'étant pas suivie d'un état de *prémunition*, comme cela se voit au cours du paludisme (DONNATIEU et LESTOQUARD).

2° LE SINGE ne se prête pas non plus à l'expérimentation. Cet animal peut être infecté expérimentalement, mais la maladie qui lui est inoculée évolue chez lui comme chez le chien à peu de choses près.

3° COBAYES, RATS, SOURIS.

Les premières expérimentations portèrent sur les cobayes, les rats, les souris. Mais la virulence du parasite varie considérablement chez ces animaux : dans bien des cas, la maladie n'apparaît pas après l'inoculation, et, lorsqu'elle se développe, c'est d'une façon extrêmement irrégulière (KIKUTH et SCHMIDT). Le parasite persiste même parfois après la guérison et l'animal devient un porteur sain (JOYEUX). (161)

4° LE HAMSTER.

SMYLY et YOUNG, en 1924, (333) ouvrent la voie à de nouvelles recherches en découvrant la susceptibilité particulière du *Hamster chinois* (*Cricétulus griséus*) vis-à-vis du parasite de la leishmaniose interne. C'est sur cet animal que SMYLY expérimente le premier la triparsamide, le tartrobismuthate de soude et de potasse, l'émétique de soude. Il trouve ces médicaments absolument inactifs vis-à-vis des leishmanies. HINDLE et JOHNSON aboutissent à des résultats également négatifs avec le néostam, l'uréastibamine, l'antimosan et l'émétique : les traitements, prolongés des mois entiers, n'entraînaient pas la guérison.

Ces recherches étaient décevantes : elles n'ont pas permis d'apprécier la valeur parasiticide des différents produits stibiés employés dans le traitement du Kala-Azar. Et l'on dut toujours s'en tenir, pour juger chaque produit, à la comparaison des résultats qu'ils donnaient au cours des Trypanosomiasés (ou des spirochétoses expérimentales de la souris) : cette méthode suggérait déjà à ULENHUT et à ses collabo-

rateurs quelques données relatives sur l'efficacité des produits antimoniés vis-à-vis des leishmanioses.

Les conclusions que l'on obtenaient ainsi n'avaient pas de valeur, car aucun produit stibié n'a jamais eu d'action parallèle sur les leishmanies et les trypanosomes à la fois : ainsi le Néostibosan, actif contre le premier parasite, reste sans effet contre le second.

En 1926 MARTIN MEYER (218) put infecter un *Hamster européen* (*Cricétulus frumentarius*) avec *Leishmania donovani* (de souche Indoue). ROEHL, en 1928, montra que le Stibosan et le Néostibosan, injectés par voie sous-cutanée, amènent la guérison du Kaia-Azar expérimental de cet animal en trois ou quatre mois.

Ces résultats ne concordent donc pas avec ceux de SMYLY, de HINDLE et JOHNSON. Cela tient sans doute à l'espèce différente des deux animaux employés. Il est d'ailleurs prouvé par CASH et HUE, et par ERMEN (1) que la maladie n'affecte pas de la même façon les deux animaux (leucopénie et anémie sont absentes ou peu accentuées dans l'espèce chinoise). Peut-être aussi, comme le pensent KIKUTH et SCHMIDT, (168) les premiers résultats thérapeutiques sur le Hamster ont été négatifs à cause de l'insuffisance des doses initiales employées.

Aujourd'hui, il est donc prouvé que l'action parasiticide des produits stibiés peut être recherchée sur le Hamster européen. KIKUTH et SCHMIDT en 1937 (168) expérimentent le Néostibosan et le Solustibosan sur cet animal et nous verrons plus loin tout l'intérêt que présentent leurs travaux.

Mais cette découverte est relativement récente, et

(1) Les expérimentations d'ERMEN, non publiées, sont citées par KIKUTH et SCHMIDT.

ce fait explique que les premiers produits employés aient été directement appliqués à l'homme.

KIKUTH et SCHMIDT, à cette occasion notent qu'il est impossible de fixer le *coefficient thérapeutique* des sels d'antimoine : si la dose toxique est facile à rechercher, en effet, la *dose curative* reste toujours incertaine, même lorsqu'il s'agit d'expérimentation sur l'animal, car la stérilisation de l'organisme nécessite la *répétition des doses*.

HORLEIN (158) cite cependant les *coefficients thérapeutiques* du stibosan et du néostibosan, donnés par ROEHL en 1929. Nous n'avons pu nous procurer la publication dont il s'agit (Ind. Méd. Gaz., 1929, n° 64 p. 563) pour savoir comment ce coefficient fut obtenu.

Si l'on en juge à propos du coefficient thérapeutique donné pour certains médicaments (sulfamides en particulier), dont l'administration doit être *répétée*, il semble que l'on calcule le rapport : dose toxique/dose curative en appelant *dose curative* la *dose journalière* que l'on donne au malade. (Si par exemple, la dose toxique (unique), d'un médicament est de 50 gr. pour un organisme donné, et que la dose journalière de 2 gr. (répétée x jours) suffit à guérir le malade, le coefficient thérapeutique sera égal à $50/2$ soit 25). Il est évident que ce rapport ne représente pas la réalité et qu'il donne peu d'indications pratiques.

Nous retenons donc seulement qu'il est impossible à KIKUTH et SCHMIDT (en 1937) de fixer le coefficient thérapeutique du Néostibosan et du Solustibosan. Nous verrons plus loin comment ces auteurs peuvent cependant comparer l'activité thérapeutique des deux médicaments (par la comparaison des doses totales injectées, et du rythme des injections).

Il y a donc un problème qui paraît insoluble, ou pour le moins, qui n'est pas encore résolu. La notion de « capacité thérapeutique » que nous avons suggérée permettra peut-être de fixer un coefficient thérapeutique extrêmement précis, parce qu'elle donne la possibilité d'envisager la *dose toxique* et la *dose cu-*

relative dans le temps.

Il faudrait alors étudier :

1° Le taux de la capacité optima, comment on peut l'atteindre rapidement puis la maintenir.

2° Le temps pendant lequel on doit la maintenir.

En Résumé.

— Il est possible d'étudier la valeur parasiticide, anti-leishmanienne, des produits stibiés, sur le *Hamster Européen* infesté expérimentalement. Mais cette découverte est trop récente pour avoir aujourd'hui des répercussions pratiques.

— Il est encore impossible cependant de fixer le coefficient thérapeutique des médicaments employés, mais la notion de la « capacité thérapeutique » permettra peut-être une étude expérimentale nouvelle.

CHAPITRE III

L'EXPÉRIMENTATION THÉRAPEUTIQUE DU KALA-AZAR

SES DIFFICULTÉS

La conduite du traitement du Kala-Azar est particulièrement difficile à préciser parce que l'expérimentation dut être faite directement sur l'homme pendant très longtemps (pratiquement jusqu'aux travaux de KIKUTH et SCHMIDT sur le Hamster en 1937). Les difficultés sont nombreuses :

a) *La dose toxique* est impossible à fixer de façon expérimentale lorsqu'il s'agit de l'homme.

b) *La dose curative* est très difficile à déterminer car une seule dose d'antimoine n'est jamais suffisante pour stériliser l'organisme (cf. KIKUTH et SCHMIDT).

c) *L'action à retardement* du traitement ajoute encore aux difficultés, puisque l'on ne peut juger de la valeur d'une thérapeutique qu'avec un certain recul (6 mois environ).

d) *Les statistiques* sont difficiles à établir, à partir des observations éparses que l'on peut consulter, car les conditions expérimentales ne sont jamais absolument identiques : il faut en effet envisager, à propos de chaque produit :

— *Les doses totales nécessaires ;*

— La quantité totale d'*antimoine métallique* injectée (celle-ci étant différente pour des doses identiques, selon les produits).

— *Le poids du malade* qui permet de ramener la dose thérapeutique au kilog corporel et d'envisager « la dose totale relative » (NAPIER. cf. page 200).

— *L'âge du malade* : les enfants réagissant autrement que l'adulte vis-à-vis du médicament.

— *L'état de l'organisme ;*

— *Le nombre des injections* permettant d'injecter une dose identique ;

— *Le rythme des injections*, c'est-à-dire le temps que l'on met pour injecter la même dose totale (1 injection tous les 4, 3, 2 jours, tous les jours).

— *La voie d'administration* (intra-musculaire, intra-veineuse).

e) Enfin l'expérimentation doit porter sur le *plus grand nombre de malades possible*, si l'on veut avoir une statistique exacte. NAPIER recommande particulièrement l'observation de cette règle et fixe à 10, le nombre minimum de cas que l'on doit traiter dans des conditions identiques, avant de pouvoir donner ses conclusions. Or s'il est facile d'infester expérimentalement un nombre illimité d'animaux et de se placer ainsi dans des conditions parfaites (poids, âge, état de l'organisme), il est difficile de trouver, bien souvent le nombre nécessaire de malades atteints de Kala-Azar, ayant le même poids, le même âge, et étant à la même période de la ma'adie. Il a donc fallu agir par tâtonnements successifs.

Les premiers produits employés, émétique de potasse et émétique de soude, étaient particulièrement

toxiques et n'agissant que très lentement ; c'est pourquoi, sans doute, leur posologie fut si incertaine : les dérivés de l'antimoine pentavalent, beaucoup plus maniables et d'action plus rapide, ont facilité l'expérimentation ; celle-ci s'enrichit depuis peu d'apports nouveaux grâce aux études que permet le Hamster européen.

LES FACTEURS THÉRAPEUTIQUES

Pour faciliter l'étude des différents facteurs de la guérison, nous les avons réunis en trois groupes :

1. — *La voie d'administration ;*
2. — *La dose totale ;*
3. — *Le rythme des injections.*

La voie d'administration.

Avec l'émétique de soude l'injection est nécessairement intra-veineuse. Cette technique offre certaines difficultés chez l'enfant. La découverte des dérivés de l'antimoine pentavalent, dont l'injection intramusculaire est possible, a donc été accueillie avec faveur, mais l'on a pu se demander si cette voie d'administration ne diminuait pas l'activité du médicament.

LLYOD, NAPIER et PAUL, (204) injectant au même rythme des doses identiques de Néostibosan et d'Uréastibamine par voie intra-musculaire et intra-veineuse montrent que la guérison est plus rapide lorsque les injections sont faites par voie intra-veineuse.

En France, GIRAUD, D'ELSTNITZ, recommandent aussi de ne recourir aux injections intra-musculaires qu'en cas d'absolue nécessité. LÉVY, JACQUET et MANNET (199) publient, en 1934, l'observation d'un nourrisson chez lequel deux séries de Néostibosan

intra-musculaire (0 gr. 65 et 0 gr. 96) restent impuissantes, alors que le même produit injecté par voie intra-veineuse amène la sédation des phénomènes morbides en quelques jours.

STRUTTERS (337), à propos du Solustibosan (qui peut même être introduit sous la peau) recommande l'injection intra-veineuse.

La voie intra-veineuse doit donc toujours être préférée, même lorsque le produit peut être administré par voie intra-musculaire.

Dose totale.

Nous étudierons successivement : l'émétique de soude, l'Uréastibamine, le Néostam, le Néostibosan, le Solustibosan.

A. EMETIQUE DE SOUDE.

En 1924, NAPIER et HALDER (229) entreprennent une statistique sur 700 malades : ceux-ci sont traités dans des dispensaires, reçoivent une carte, 174 patients peuvent être suivis pendant *deux ans*. En 1927 les auteurs publient les tableaux suivants :

nombre injections	Nombre Malades	Guérisons	Morts	Rechutes	Pourcentage Guérisons
3 à 5	23	4	10	9	17,4
6 - 10	26	8	9	9	30,8
11 - 25	19	11	3	5	57,9
16 - 20	15	11	3	1	73,3
21 - 25	19	14	3	2	73,7
26 - 30	22	14	3	5	63,6
31 - 35	17	13	3	1	76,5
36 - 40	18	13	1	4	72,2
41 et plus	15	13	2	0	86,7
Totaux ...	174	101	37	36	

dose totale (en gr.)	Nombre Malades	Guérisons	Morts	Rechutes	Pourcentage Guérisons
0,01 à 0,25	36	8	14	14	22,2
0,26 - 0,5	21	8	8	5	38,1
0,51 - 1,00	35	22	7	6	62,8
1,01 - 1,5	24	17	1	6	70,8
1,51 - 2,00	30	22	5	3	73,3
2,01 - 2,5	13	11	2	0	84,6
2,51 et plus	15	13	0	2	86,7
	174	101		36	

Cette statistique démontre que le pourcentage de guérisons est d'autant plus élevé que la dose injectée est plus forte. De faibles doses peuvent entraîner la guérison mais il est raisonnable d'augmenter au maximum la dose totale.

GIRAUD (126), recommande de procéder à une seule série d'injections poursuivies jusqu'à la guérison, quelle que soit la lenteur de celle-ci. « La dose totale pourra varier dans une très large mesure, c'est ainsi que nous avons pu, ajoute l'auteur, obtenir une guérison rapide avec 0 gr. 22 en 10 injections dans un cas, alors qu'il a fallu dans un autre cas 1 gr. 43 en 38 injections. Nous avons même atteint 2 gr. 80 en 50 injections chez un enfant qui succomba, malgré cela aux progrès de la cachexie ; et 2 gr. 98 en 31 injections chez un jeune garçon de 15 ans qui guérit parfaitement sans incidents».

Cependant NAPIER (244), par la suite, « trouve que, en traitant le Kala-Azar avec l'émétique de soude il y avait dans certains cas une petite réponse clinique à la 30^e ou 40^e injection et que même si le traitement était continué plus longtemps ces patients « résistants » montraient une grande tendance aux rechutes. En analysant ses résultats, il trouve que ceux-ci aboutissent à la conclusion anormale que : plus long est le traitement ; plus grandes sont les chances de rechutes : cela était manifestement absurde ».

NAPIER s'en tient cependant avec l'émétique de soude à une « dose totale relative » (dose par livre de poids) de 3 gr. pour 100 livres de poids (soit 3 gr. pour un adulte de 45 kg environ, la livre anglaise étant égale à 0 kg 453).

DAVID ORTÉGA CORRACHANO (92) traite, en 1928, 85 cas de Kala-Azar infantile et il indique que le poids total d'antimoine utilisé ne dut dépasser 1 gr. 029 que dans 7 cas.

Et la conclusion de ces médecins est que : *une dose excessivement élevée n'est pas nécessaire.*

B. UREASTIBAMINE.

NAPIER (232) traite par ce produit 70 cas de Kala-Azar. En poursuivant l'observation des malades pendant près de deux ans, il note que la dose totale de 3 gr. pour 100 livres de poids (soit 45 kgs) est celle qui permet d'obtenir le plus de succès (1 à 2,2 % de rechutes).

La dose totale est injectée à raison de 3 injections par semaine : 0,10 pour la 1^e injection, puis 0,20 et 0,25.

HAIM traite 7 cas de Kala-Azar avec ce produit (injection 3 fois par semaine : chez deux adultes il obtient la guérison après 16 et 24 injections (en deux mois), la dose totale atteinte étant respective-

ment de 1 gr. 60 et de 2 gr. 20, chez trois enfants il obtient la guérison avec 1 gr. 06, 2 gr. 65 et 1 gr. 615.

C. NEOSTAM.

L'expérimentation de ce produit, faite sur 53 malades, permet à NAPIER (232) de fixer la dose totale relative de 3 à 4 gr. 30 pour 100 livres de poids (soit 45 kgs).

D. NEOSTIBOSAN.

En 1928, NAPIER (234 et 241), puis LLOYD, NAPIER et PAUL (204), après avoir fait 1, 2, 4, 8, 10, 11 injections de Néostibosan (injections de 0 gr. 20 ou de 0 gr. 30) considèrent que la dose totale optima est celle de 3 grs environ (1). Ces résultats sont confirmés par NAPIER en 1932. Cette dose étant injectée, il faut attendre la guérison qui peut tarder à apparaître, mais il est rare que l'auteur soit obligé de faire une nouvelle série, (celle-ci étant commandée par la trop longue persistance de tous les signes).

En France, Melle COULANGE (87) dans une thèse écrite sous l'inspiration de GIRAUD, cite 7 cas de Kala-Azar traités par ce produit et HAIM en cite 30. Il est difficile de se former une opinion à partir de ces observations car le poids du sujet n'est pas toujours donné. De plus le traitement est souvent commencé plus ou moins longtemps après l'apparition des premiers signes de la maladie (3, 4, 5, 6 mois), c'est-à-dire sur un organisme plus ou moins atteint : les conditions expérimentales sont donc particulièrement troublées. HAIM pense que, pour arrêter le traitement « l'on ne peut se baser sur le nombre d'injections ni

(1) Il est à noter que LLOYD, NAPIER et PAUL obtiennent quelques guérisons « sérologiques », 59 jours après 2 injections, de 40 à 45 jours après 4 injections.

sur les doses. D'autre part il ne faut pas attendre la guérison complète qui met trop de temps à venir. D'après P. GIRAUD il faut arrêter la cure quand il y a guérison apparente, c'est-à-dire lorsque le malade est apyrétique depuis 15 jours à trois semaines, que son état général s'est amélioré, et qu'il prend du poids et que sa formule sanguine se modifie en s'améliorant ». L'auteur recommande de faire, pour un enfant de 4 ans une dose totale de 0,75 grs (3 injections par semaine). Mais il est *presque toujours* utile de dépasser cette dose et de faire de nouvelles séries médicamenteuses : la dose totale atteint de cette façon, très souvent, 2 grs et plus, pour des enfants de quelques mois. Nous citons à ce propos 4 cas de HAIM qui ont retenu notre attention :

N°	âge	Nombre injections	Dose totale	Durée traitem.	Résultats
116	16 m.	29	2,88	4 mois	Guér.
117	18 ans	24	2,80	4 mois	Guér.
120	6 a. 1/2	22	2,45	4 mois	Guér.
121	14 ans	22	2,40	4 mois	Guér.

Il semble qu'il soit paradoxal d'injecter à l'enfant des doses supérieures à celles que l'on injecte à l'adulte. NAPIER, cependant, a fait en 1932 (240), la remarque suivante : c'est que la *dose totale relative* nécessaire doit être plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte. Son expérimentation infantile n'est malheureusement pas assez étendue pour lui permettre de fixer cette dose.

Si l'on ne considère que la question *poids*, il faut rapprocher ces constatations de celles de FAURE-BRAC, à propos

de la leishmaniose canine : cet auteur indique en effet que la dose totale doit être proportionnellement plus élevée lorsqu'il s'agit de chiens de petite taille et de poids inférieur

Une seule série de Néostibosan suffit parfois pour obtenir la guérison : WARTER et MANGUENEY (352) publient l'observation d'un enfant de 10 ans qui retrouve la santé après une dose totale de 1 gr. 70 (en 10 injections). D'ÆLSNITZ cite quelques guérisons durables avec une seule série de Néostibosan (8 injections quotidiennes). Mais les rechutes sont fréquentes avec ces mêmes doses et, après plus de 10 ans de pratique, D'ÆLSNITZ arrive à la conclusion suivante : il faut traiter le Kala-Azar par une *dose massive injectée en une seule série*, « les interruptions prolongées ou répétées rendant le sujet réfractaire ». En 1937 (283) cet auteur injecte à une malade de 23 ans la dose totale de 20 grs 75 (0,50 tous les jours, après des doses de début progressives). Tout dernièrement D'ÆLSNITZ nous a fait connaître qu'il avait pu injecter 33 grs 15 de néostibosan, à un adulte, en une seule série. Les phénomènes d'intolérance et d'intoxication sont évités par *l'injection simultanée d'extraits hépatiques*. Les malades supportent sans aucun dommage ces doses massives et les résultats obtenus sont excellents.

E. SOLUSTIBOSAN.

L'expérimentation de YATES (357) portant sur 82 cas et celle des laboratoires Bayer permet de fixer la dose totale nécessaire de ce produit à 60 cc (2 grs 85) pour un adulte de 45 kgs (soit 1 gr. 200 Sb métallique) (cf. page 86). Cette dose étant relativement peu élevée.

CONCLUSIONS

Il est donc très difficile de définir exactement la dose totale nécessaire et, ce qui est préférable, la « dose totale relative » qui permet de mieux comparer les faits et de fixer la posologie pour chaque cas particulier.

L'émétique de soude peut être, à notre avis définitivement écarté : assez toxique, peu actif ou très lentement actif, ce produit est en effet abandonné aujourd'hui. L'expérimentation ne porte plus, ces dernières années, que sur les dérivés de l'antimoine pentavalent. Parmi ceux-ci deux produits ont été expérimentés parallèlement aux Indes et dans le bassin méditerranéen : le *Néostibosan* et l'*Uréastibamine*. Il faut alors savoir si l'on doit faire une :

Distinction entre l'expérimentation méditerranéenne et l'expérimentation Indoue.

1. — *AUX INDES*, la maladie est banale, les cas sont nombreux, l'expérimentation sur l'adulte est facile ; et les médecins sont d'accord pour limiter la « dose totale relative » à 3 grs, pour un adulte de 45 kgs (1). Cette dose étant faite il faut savoir attendre la guérison. Le pourcentage des rechutes est minime.

(1) Il est intéressant de noter que :

3 gr. d'émétique correspondent à	: 1 gr. 137 d'Sb;
3 gr. d'Uréastibamine correspondent à	: 1 gr. 107 d'Sb;
3 gr. de Néostibosan correspondent à	: 0 gr. 90 d'Sb;
3 gr. de Néostibosan correspondent à	: 1 gr. 260 d'Sb;
3 gr. de Solustibosan correspondent à	: 1 gr. 200 d'Sb;

On remarque par l'énoncé de ces chiffres que la quantité d'antimoine injectée n'est pas la même si l'on injecte des doses identiques d'un produit différent.
Il est à noter, aussi que l'on peut injecter une dose d'antimoine supérieure en s'adressant aux derniers produits

2. — *DANS LE BASSIN MEDITERRANEEN*, l'affection est plus rare, l'expérimentation moins aisée car le patient est souvent vu à un stade avancé de la maladie, les échecs du traitement les rechutes sont plus fréquents. On peut les expliquer par :

Une stibio-intolérance acquise, dont les limites avec la stibio-intoxication ne sont pas toujours bien individualisées ; en empêchant d'atteindre une dose suffisante elle aboutit à la *stibio-résistance* du parasite.

Peut-être existe-t-il aussi un *facteur ethnique* : *stibio-intolérance primitive*, raciale, hypothèse difficile à prouver.

C'est la fréquence des phénomènes de stibio-intolérance et de stibio-résistance qui incitent D'ESLITZ à adopter un *traitement intensif*, celui-ci étant possible sous la protection des injections d'extraits hépatiques.

Il est difficile de faire une comparaison entre l'expérimentation Indoue et l'expérimentation méditerranéenne si l'on considère que les conditions expérimentales ne sont pas les mêmes. Dans nos régions, en effet :

a) *Le traitement est souvent appliqué à un organisme déjà très lésé.* (Le diagnostic pouvant parfois être assez tardif, à cause de la rareté relative du Kala-Azar). De nombreux médecins constatent que, dans ce cas, la cure doit être totalement différente et qu'elle est extrêmement difficile à conduire (cf. page 183 et 208).

b) *La race est différente.* S'il est difficile de prouver que la race Indoue possède une résistance particulière à l'infection leishmanienne, il est facile de montrer que cette différence ethnique a des conséquences pratiques :

Dans leurs expériences les médecins des Indes fixent toujours une « dose totale relative » pour un adulte de 45 kilogs (100 livres). Nous avons remarqué que cette dose est rarement atteinte par eux, et nous avons recherché quel était le poids moyen d'un adulte Indou. Nous devons à l'obligeance de M. le professeur LEBLANC les renseignements suivants, cités par SHORT en 1878 (in/ TOPINARD, anthropologie, page 424) :

poids d'un Indou de caste supérieure : 53 kg. 200

poids d'un Indou de caste inférieure : 48 kg. 700

poids d'un Indou de la côte de Coromandel : 42 kg. 700

poids d'un Indou Nilghiris 44 kg. 600.

Nous avons pu relever aussi dans une publication faite par NAPIER, en 1927, (229) que le poids moyen d'un adulte Indou est de 40 kilogs 77 (90 livres).

Le poids moyen des Indous est sensiblement plus faible que celui des adultes de nos régions, pour lesquels le poids de 60 kgs peut être considéré comme une limite minima.

Il est donc évident que la dose totale d'antimoine nécessaire pour guérir un adulte atteint de Kala-Azar devra être plus élevée dans le bassin Méditerranéen (1).

c) *Il s'agit surtout de Kala-Azar infantile*, et il faut se rappeler que l'âge du malade entraîne des modifications du traitement : la « dose totale relative » devant être *augmentée* lorsque l'on traite un enfant. (cf. page 202).

Du point de vue de l'expérimentation thérapeutique, le parallèle entre le Kala-Azar Indou et le Kala-Azar Méditerranéen n'est donc pas toujours possible. Cependant, ces réserves étant connues, on peut comparer les deux variétés géographiques de la leishma-

(1) Il est donc indispensable d'envisager l'expérimentation portant sur la dose totale relative (dose ramenée au poids corporel), telle qu'elle est donnée par NAPIER ; cette méthode étant la seule qui permette de comparer les résultats obtenus sur des individus différents.

niose, et l'on peut, dans une certaine mesure, transposer à nos régions les résultats obtenus en Asie : le Kala-Azar méditerranéen, en effet, est susceptible de guérir avec une dose de Néostibosan ou d'Uréastibamine beaucoup moins élevée que celle qu'emploie D'ÆLSNITZ, et il se rapproche alors du Kala-Azar Indou. On peut donc conclure avec certitude lorsqu'il s'agit de la *dose totale minima* :

Il est nécessaire de toujours se tenir au-dessus d'une dose totale minima assez élevée : 3 grs pour un adulte de 45 kgs (soit, approximativement, 4 grs pour un adulte de 60 kgs). Cette dose pouvant être dépassée si l'on veut se mettre plus sûrement à l'abri des rechutes, mais à condition de prendre certaines précautions.

DURÉE DU TRAITEMENT.

RYTHME DES INJECTIONS

La dose minima efficace de 4 gr. pour un adulte de 60 kilogs pouvant être approximativement fixée, il surgit un problème nouveau : *en combien de temps faut-il administrer cette dose ?* L'expérimentation doit être, théoriquement, conduite de la façon suivante :

Injecter une dose totale identique, par des injections médicamenteuses (1) faites à des intervalles différents :

(1) La dose journalière à injecter est évidemment variable selon les individus. Il faut d'abord tâter la susceptibilité du sujet par des injections faibles. En augmentant progressivement les doses, on arrive très rapidement à connaître celle que supporte chaque malade. Quelques susceptibilités particulières mises à part (intolérance primitive) on peut fixer comme dose journalière celle que nous avons donnée à propos de chaque produit (cf. page 84). Il est possible, d'ailleurs, d'augmenter cette dose en suivant les règles de D'ÆLSNITZ (injections d'extraits hépatiques), et peut-être aussi en utilisant les données expérimentales de LAUNOY (injections de cystéine) (cf. page 130).

- 1 injection tous les 2 jours,
- 1 injection tous les 4 jours,
- 1 injection tous les jours,
- Plusieurs injections dans même journée.

Il est impossible d'envisager le problème d'une façon aussi rigide, et nous classerons les résultats obtenus en étudiant les deux principaux facteurs de l'expérimentation :

1° *L'organisme*, qui peut éliminer et fixer l'antimoine de différentes façons.

2° *Le produit médicamenteux*, plus ou moins toxique, et qui peut être éliminé de façon variable.

1. — LE MALADE.

Les auteurs Indous, Italiens, les auteurs Espagnols, GIRAUD, D'ÉLSNITZ, recommandent particulièrement d'espacer les injections lorsqu'une déficience organique marquée fait redouter l'accumulation de la drogue et l'apparition de phénomènes toxiques. C'est ce facteur qui incite de nombreux médecins à espacer les *injections stibiées* et à faire de *nombreuses séries thérapeutiques*, celles-ci étant séparées les unes des autres par trois à six semaines, HAIM, (153), à propos du Néostibosan donne la technique suivante : « Certains auteurs conseillent de faire 8 injections quotidiennes, la première étant de 0,05 gr., les autres de 0,10 gr. chez un enfant de 4 ans. En réalité, c'est un produit toxique et avec cette façon de procéder, *surtout chez des enfants arrivés à une période avancée de la maladie*, on a de nombreux déboires. » Notre expérience portant sur plusieurs cas nous a permis de procéder ainsi : Faire 8 injections aux doses indiquées mais n'en faire que trois par semaine. Cette première série terminée, il faut attendre 3 semaines ou un mois pour recommencer un nouveau traite-

ment sous peine de voir éclater des accidents très graves d'intoxication ».

Cette façon d'agir, si elle est parfois nécessaire, reste cependant préjudiciable : le parasite, en effet, s'accoutume à l'antimoine et l'on risque fort d'aboutir à la stibio-résistance.

Cette crainte de la *stibio-résistance* et des rechutes possibles a conduit les médecins à trois conduites de la cure différentes :

1° En cas de déficience organique (HAIM) espacer les injections, faire plusieurs séries. On est parfois obligé d'aboutir à des doses voisines de l'intoxication pour venir à bout de la résistance du parasite (GIRAUD).

2° Diminuer l'intolérance de l'organisme pour l'antimoine par des injections d'extraits hépatiques, augmenter la dose totale, administrer celle-ci en une seule série, les injections étant très rapprochées (tous les jours, D'ELSNTZ).

3° Injecter une dose totale modeste, mais raccourcir la durée du traitement (traitement intensif de NAPIER, injections quotidiennes. Cette méthode n'est possible que si *l'état de l'organisme* et la toxicité du produit le permettent.

2° LE PRODUIT.

Si l'on aborde le même problème, non plus en partant du malade, mais en étudiant l'efficacité de chaque médicament, on aboutit à des conclusions identiques. Nous envisagerons successivement la façon dont on peut conduire la cure avec le Néostibosan le Solustibosan et l'Uréastibamine.

L'émétique de soude s'élimine mal, est toxique peu actif : il est impossible de rapprocher les injections. Nous avons déjà indiqué qu'il vaut mieux renoncer à ce médicament.

A. — ESSAIS SUR L'HOMME AVEC LE NEOSTI-BOSAN.

LLYOD, NAPIER et PAUL, en 1928, (204) injectent la même dose totale par des injections alternées *tous les deux jours*, d'une part, et par des injections *quotidiennes*, d'autre part. Ils notent que la guérison est plus rapide lorsque le traitement est intensif. Mais leurs observations sont trop peu nombreuses pour pouvoir être retenues.

NAPIER et MULLICK, en 1929 (235) obtiennent d'excellents résultats en injectant à l'adulte une dose totale de 2 gr. 30 en 8 injections quotidiennes.

NAPIER, en 1932 (242), reprend ces expériences et traite 3 séries de malades avec une dose totale de 2 à 3 gr. Les malades de la série A reçoivent cette dose en 8 injections alternées (1 injection tous les deux jours) ; ceux de la série B en 8 injections quotidiennes ; ceux de la série C en 5 injections quotidiennes (0.30, 0.40, 0.50, 0.60 et 0.60). Il obtient les résultats suivants :

	Traitement	Guérisons	Rechutes	Traitement Ulérieur Nécessaire	Morts
Série A	8 inj. alt.	65	4	1	1
Série B	8 inj. quot.	59	5	1	4
Série C	5 inj. quot.	10	0	2	0

Les 4 décès de la série B sont postérieurs au traitement et ne sont pas imputables au Kala-Azar.

NAPIER en conclut que les résultats donnés par le *traitement intensif* ne sont pas particulièrement probants : 5 injections quotidiennes semblent bien donner d'heureux résultats, mais l'auteur hésite à formuler une opinion, car le nombre des malades traités

de cette façon n'est pas assez élevé. Il estime, cependant que le traitement par 8 injections quotidiennes est la meilleure méthode : il obtient, en effet, un pourcentage de guérisons sensiblement égal dans la série A et dans la série B, mais *la guérison est plus précoce lorsque le traitement est rapide* et cela permet de ne garder les malades à l'hôpital que 8 jours au lieu de 16. (1)

YATES, (357) après 10 ans de pratique, adopte lui aussi la méthode du traitement intensif (10 à 11 injections quotidiennes de 0,30 de Néostibosan).

B. — EXPERIMENTATION SUR LE HAMSTER
(Néostibosan et Solustibosan).

L'expérimentation sur le Hamster européen permet à KIKUTH et SCHMIDT, en 1938 (168), de faire des constatations très intéressantes.

Les auteurs montrent d'abord la difficulté qu'ils éprouvent pour définir le coefficient thérapeutique des produits qu'ils étudient, même sur le Hamster, puisque plusieurs injections sont nécessaires pour détruire le parasite (voir page 192). Par ailleurs la dose toxique est difficile à rechercher car la voie intra-veineuse est impossible sur le Hamster et, de plus, lorsqu'il est leishmanié et qu'il présente une hypertrophie de la rate et du foie, cet animal est beaucoup plus susceptible pis-à-vis de l'antimoine : les

(1) Un malade traité par injections alternées (durée du traitement : 17 jours) n'est stérilisé que 56 jours après la première injection. Un malade traité par injections quotidiennes (durée du traitement 8 jours) n'est stérilisé que 46 jours après la première injection. NAPIER recommande donc de compter les jours nécessaires pour amener la guérison, à partir de la première injection et non à partir de la dernière : cette façon d'agir ne rendant pas exactement compte de la rapidité de la guérison.

phénomènes toxiques sont alors plus fréquents et il faut agir avec une grande prudence. La saison aussi a une certaine influence sur la résistance du Hamster, celui-ci, lorsqu'il est malade supporte très mal les mois de chaleur.

KIKUTH et SCHMIDT se placent dans des conditions expérimentales toujours identiques : animaux de même âge, environ, de même poids, inoculés à la même date, avec des leishmanies d'égale virulence, et le traitement étant appliqué pendant les saisons fraîches. La stérilisation de l'animal, enfin, est prouvée par l'autopsie.

Les doses employées sont d'emblée très fortes, car le Hamster est extrêmement difficile à stériliser (1), et la même dose est maintenue pour les injections suivantes. La dose totale est donc égale à la somme des doses injectées.

Les auteurs donnent trois tableaux dans lesquels le contrôle parasitologique est figuré de la façon suivante :

- + = présence de nombreux parasites :
- (+) = présence de quelques parasites.

Nous croyons utile de reporter sur le même tableau la dose d'Sb métallique injectée que les auteurs ne citent que dans le texte.

Dans une première expérience KIKUTH et SCHMIDT injectent le Néostibosan et le Solustibosan à raison de 2 injections par semaine, et cela pendant 5 semaines.

(1) Cette discipline paraît indispensable aux auteurs qui attribuent les insuccès thérapeutiques observés sur le Hamster chinois à l'insuffisance des doses employées.

TABLEAU I

Hamster No	Poids du médic. en mgr. par kilog. corporel (10 injec.)	Dose Sb Corres. (en mgr)	Ponction du Foie				Frottis fait 5 semaines après (autopsie)	
			Avant	Après 5 Injec.	Après 10 inject.	Après 3 semaines	Foie	Rate
NEOSTIBOSAN								
1717	1000	420	+	—	—	—	—	—
1718	1000	420	+	—	—	—	—	—
1737	500	210	+	—	—	—	—	—
1753	500	210	+	—	—	—	—	—
1900	200	84	+	—	—	—	—	+
1901	200	84	+	—	—	—	—	—
1902	100	42	+	—	—	—	—	+
1903	100	42	+	—	—	—	—	(+)
1904	50	21	+	—	—	—	—	+
1905	50	21	+	—	—	—	+	+++
témoins			+		+	+	+++	+++
»			+		+	+	+++	+++
SOLUSTIBOSAN								
1721	2000	540	+	—	+	—	—	—
1722	2000	540	+	(+)	—	—	—	—
1757	1000	270	+	+	—	—	—	—
1759	1000	270	+	—	—	—	—	—
1907	500	135	+	—	—	—	—	(+)
1909	500	135	+	—	—	—	—	—
1910	300	71	+	—	—	—	—	+
1911	300	71	+	—	—	—	—	++
1913	150	35,5	+	—	—	—	+	++
1914	150	35,5	+	—	—	—	+++	+++
témoins			+	+	+	+	+++	+++
»			+	+	+	+	+++	+++

Ce tableau prouve que le Néostibosan agit plus vite que le Solustibosan et à des doses moins fortes: ce fait, pensent KIKUTH et SCHMIDT, est dû à ce que le Solustibosan s'élimine plus vite que le Néostibosan. Il est donc nécessaire de raccourcir la durée du traitement si l'on emploie le Solustibosan.

La deuxième expérience consiste à faire 6 injections par semaine (un jour libre après la sixième injection) et cela pendant 2 semaines (tableau n° 2).

TABLEAU II

Hamster No	Poids du Médicam. En mgr g. coporel (12 Inject)	Dose Sb Corres- dante (en mgr)	Pronction du Foie			Frottis après autopsie 1 semaine après	
			Avant	Après 6 Inject.	Après 12 inject.	Foie	Rate
NEOSTIBOSAN							
3077	300	126	+	(+)	—	—	(+)
3078	300	126	+	+	mort	—	—
3079	300	126	+	+	—	—	—
3080	300	126	+	mort	—	—	—
3085	150	63	+	(+)	(+)	—	+
3086	150	63	+	(+)	(+)	—	—
3087	150	63	+	+	mort	—	—
3088	150	63	+	+	mort	—	—
3089	150	63	+	+	(+)	—	—
3091	150	63	+	+	(+)	—	—
SOLUSTIBOSAN							
3081	500	135	+	—	—	—	—
3082	500	135	+	—	—	—	—
3083	500	135	+	—	—	—	(+)
3084	500	135	+	—	—	—	—
3092	250	67,5	+	mort	—	—	—
3093	250	67,5	+	(+)	(+)	—	—
3094	250	67,5	+	(+)	(+)	—	—
3095	250	67,5	+	(+)	(+)	—	—
3096	250	67,5	+	mort	—	—	—
3098	250	67,5	+	+	(+)	—	—
témoins			+	+	+	++++	++++
»			+	+	+	++++	++++

Ce tableau montre que sur 10 animaux traités par le Néostibosan, 4 meurent et 4 guérissent, alors que le Solustibosan donne 7 guérisons et 2 morts.

— Il est donc *dangereux* d'injecter le Néostibosan à un rythme trop rapide et pendant *trop longtemps*, les accidents sont dus à ce que le produit s'élimine moins vite que la Solustibosan (cf. page 116) et qu'il est, de ce fait, plus toxique.

— On peut sans danger rapprocher les injections si l'on emploie le Solustibosan. On obtient ainsi de bons résultats et la stérilisation du Hamster est plus rapide.

KIKUTH et SCHMIDT réduisent encore la durée de la cure et ne font plus que 8 injections quotidiennes (tableau 3).

TABLEAU III

Hamster N °	Poids du Médi. En mgr. par kg. Corporel (Inject.)	Dose Sb. Correspon. (en mgr)	Ponction Foie		Frottis 1 Semaine après (autopsie)	
			Avant	Après	Foie	Rate
NEOSTIBOSAN						
3099	500	210	+	—	—	(+)
3101	500	210	+	—	—	++
3103	500	210	+	—	—	—
3106	500	210	+	—	—	—
SOLUSTIBOSAN						
3107	500	135	+	—	—	+
3111	500	135	+	—	—	(+)
3112	500	135	+	—	—	—
3113	500	135	+	—	—	—
témoins			+	+	+++	+++
			+	+	+++	+++

Au cours de cette expérimentation tous les animaux vivent et la plupart sont stérilisés très rapidement.

— La dose d'antimoine nécessaire pour guérir le Hamster est moins élevée lorsqu'elle est injectée sous forme de Solustibosan. Ce produit est donc plus actif.

— Le traitement *intensif*, par injections quotidiennes permet d'obtenir la *stérilisation beaucoup plus rapidement*.

ESSAIS SUR L'HOMME AVEC LE SOLUSTIBOSAN.

Les expérimentations de YATES (357), ont donné les résultats suivants :

1° Après une dose initiale de 2, 4 ou 6 cc 6, 8, 10 cc. furent injectés un jour sur deux (voie intra-veineuse ou intra-musculaire) jusqu'à ce que la dose totale de 60 à 87 cc soit obtenue (chez l'adulte).

2° L'excellente tolérance à ce produit encouragea à raccourcir la durée du traitement : après une petite dose initiale de 4 à 6 cc., 9 à 12 cc. furent injectés (voie intra-veineuse ou intra-musculaire) jusqu'à ce que la dose totale de 70 à 85 cc. soit obtenue, et cela en 10 jours, ou bien jusqu'à ce que la dose totale de 60 cc. soit obtenue, et cela en l'espace de 5 jours.

3° La posologie qui lui a paru comme étant la plus active est la suivante : 50 à 70 cc., selon le poids et l'état du sujet, sont injectés en l'espace de 5 jours. Le traitement débute par une dose de 5 à 10 cc. et celle-ci est graduellement augmentée de façon à ce que 2 ou 3 injections atteignent 20 cc.

L'expérimentation de YATES porte sur 82 cas. La plupart des malades reçoivent la dose totale en 10 jours, 9 seulement sont traités de façon intensive.

NAPIER, dont il faut louer les scrupules, se refusait à tirer des conclusions favorables d'une expérimentation portant sur 10 cas (traitement intensif en 5 jours avec le Néostibosan). YATES fait aussi certaines réserves, mais note les résultats qu'il obtient, et recommande cette technique comme s'avérant la meilleure.

Si l'on ajoute les résultats de YATES et ceux de NAPIER il semble prouvé que le *traitement intensif donne les résultats les meilleurs et les plus rapides*.

L'expérimentation animale confirme pleinement cette opinion, mais elle nous apprend, de plus, que :

1° Un traitement intensif *prolongé* est impossible si l'élimination du produit est trop lente.

2° Le traitement intensif n'est pas dangereux, il est même *nécessaire*, si l'élimination du produit est rapide.

ESSAIS SUR L'HOMME AVEC L'UREASTIBAMINE.

Pour la commodité de notre exposé, nous citons en dernier lieu les travaux de BRAHAMACHARI et de MAITY (55), alors qu'ils sont les premiers en date (1924) ; Ils permettent d'envisager une *cure encore plus rapide et peut-être plus active*.

Ces médecins traitent 27 malades adultes en variant la thérapeutique de la façon suivante :

1° La dose totale de 0 gr. 70 est injectée en 4 injections (durée du traitement 7 jours).

2° La dose totale de 0,85 est administrée en 6 jours (3 injections intra-veineuses, de 0,20, 0,30 puis 0,35, faites tous les 2 jours).

3° La dose totale de 0,85 est administrée en 3 jours (3 injections intra-veineuses de 0,20, 0,30, puis 0,35 faites tous les jours).

4° Le rythme des injections est accéléré, et les doses sont fractionnées au cours de la journée, comme suit :

1 jour : à 8 heures : 0,10
à 12 heures : 0,10
à 20 heures : 0,10.

2 jour : à 8 heures : 1,15
à 12 heures : 0,10
à 16 heures : 0,10.

3 jour : à 8 heures : 0,10
la dose totale étant de 0,75.

Dans tous les cas l'effet du traitement sur les *signes généraux* est très rapide, et les 27 observations citées se terminent toutes par la guérison ; celle-ci est accélérée lorsque le traitement est conduit 3 jours, par injections fractionnées au cours de la journée.

On ne peut cependant pas avoir de conclusions affirmatives, car les malades sont perdus de vue *beaucoup trop tôt* (1 mois au maximum).

Nous reppelons que NAPIER fixe à 3 gr. la dose totale d'Uréastibamine qu'il faut injecter à un adulte de 45 kilogs pour le mettre plus sûrement à l'abri de rechutes éloignées (l'observation de l'auteur porte sur 2 années). Cette dose totale est administrée par lui à raison de 3 injections par semaine. Il est donc impossible de comparer les résultats de NAPIER et ceux de BRAHAMACHARI.

BRAHAMACHARI et MAITY pensent que : Il faut employer la méthode de traitement intensif parce qu'elle permet de maintenir dans le sang *une haute concentration d'Uréastibamine*, mais il ne font aucun rapprochement avec les travaux sur l'élimination de l'antimoine publiés 8 mois auparavant avec la collaboration de SEN, (cf. page 96). BRAHMACHARI considère, d'ailleurs, que l'antimoine ne *fait que passer dans le sang* : l'étude de l'élimination prouve cependant que 3 jours après une injection unique d'Uréastibamine, il reste encore dans l'organisme 54 % du produit.

En France, LÉVY, JACQUET et MANET (199) injectent matin et soir, toutes les 48 heures, la moitié de la dose journalière de Néostibosan, ce fractionnement des doses au cours de la journée ayant pour but de diminuer la *toxicité* du produit.

Cette dernière façon d'envisager la conduite de la cure de Kala-Azar prouve que *l'on peut diminuer la toxicité de l'antimoine en fractionnant les doses au cours de la journée* et injecter ainsi des doses quotidiennes plus élevées. Nous pensons que l'on peut en employant cette technique atteindre plus rapidement « la capacité antimonisée » nécessaire, ce qui permet de mettre plus certainement le malade à l'abri des rechutes (cf. page 114).

CONCLUSIONS

L'étude de l'expérimentation de l'antimoine montre que :

1° Le traitement est difficile à conduire lorsque le malade est arrivé à un stade de déficience organique marquée.

2° Dans le cas contraire, on peut admettre que pour un adulte de 60 kilogs, il faut toujours injecter une dose minima de 4 gr. (Néostibosan, Uréastibamine) ou de 60 cc. (Solustibosan). La dose « relative » (par kilogs corporel) doit être plus élevée lorsqu'il s'agit de l'enfant.

3° On doit injecter cette dose par la voie intra-veineuse, et *dans le laps de temps le plus court possible*; cette conclusion étant l'aboutissement logique de la notion de « capacité antimonisée » que nous avons suggérée et des résultats thérapeutiques expérimentaux obtenus sur la leishmaniose humaine et animale.

Puisqu'on a intérêt à faire absorber par le malade toute la dose utile dans le temps le plus court, pour que le parasite n'ait pas le temps de s'accoutumer à de faibles doses, et aussi pour que l'élimination qui est fonction du temps ne fasse pas perdre une trop grande quantité de médicament (ce qui exigerait un délai beaucoup plus grand pour atteindre une capacité efficace), le but doit être, donc de *raccourcir à l'extrême le temps* pendant lequel on fera pénétrer la dose thérapeutique, et de chercher à réaliser la chimérique « *thérapie sterilisans magna* ».

Injecter par voie endo-veineuse, en quelques secondes, toute la dose requise aboutirait à une catastrophe.

Cette difficulté a été résolue, dans le cas de la syphilis, par la technique des *instillations lentes intra-veineuses* (injection d'une dose très élevée en quelques heures) comme TZANCK, DUPÉRRAT et LOEWI l'ont préconisé et réalisé pour la première fois.

Notre ami le D^r DURAND, qui emploie cette méthode, injecte par voie veineuse des doses d'arsenic très élevées (1,50, 3 jours de suite) sans aucun accident, et ses résultats thérapeutiques sont excellents. (1)

La méthode des instillations lentes permet bien d'injecter un « maximum thérapeutique » du produit actif dans le laps de temps le plus court. Il serait donc très intéressant de l'essayer dans le Kala-Azar. Les acquisitions nouvelles que nous devons à D'ELSNITZ et à LAUNOY (injections simultanées d'*extraits hépatiques*, ou de cystéine) permettraient peut-être une application parfaite de la méthode à la leishmaniose.

C'est là une suggestion thérapeutique qui n'a pas encore été formulée, à notre connaissance, et que nous essayerons dès que nous en aurons l'occasion.

(1) Nous remercions particulièrement le Dr DURAND de nous avoir permis de citer ses travaux avant leur publication.

CINQUIÈME PARTIE

Conduite de la Cure

CHAPITRE I

KALA-AZAR DE MOYENNE GRAVITE

CHAPITRE II

DEFICIENCE ORGANIQUE MARQUEE

CHAPITRE III

STIBIO-INTOLERANCE

CHAPITRE IV

STIBIO-RESISTANCE

CONDUITE DE LA CURE

Nous avons vu précédemment qu'il n'existe pas de tests de conduite thérapeutique absolument sûrs. La seule garantie que l'on ait c'est d'instituer un traitement que les constatations cliniques et expérimentales ont montré efficace dans la majorité des cas : comme l'a dit NAPIER, on pourra porter un pronostic, beaucoup plus d'après la connaissance du traitement qui a été institué que d'après l'évolution immédiate de la maladie.

Le traitement devra être institué dans diverses circonstances cliniques :

1° *Kala-Azar de moyenne gravité*, dans lequel le parasite ne présente pas de stibio-résistance, la résistance de l'organisme est satisfaisante.

2° *Déficiences organiques* marquées du sujet qui aggrave la maladie.

3° *Stibio-intolérance du malade*, primitive ou secondaire.

4° *Stibio-résistance* du parasite.

Nous n'envisagerons pas le traitement de la *stibio-intoxication*, celle-ci ne représentant qu'une complication au cours de la thérapeutique et pouvant être facilement évitée par la connaissance des principes que nous allons exposer.

Les règles de la conduite de la cure, dans ce cas sont implicitement contenues dans les trois premiers chapitres.

KALA-AZAR DE MOYENNE GRAVITÉ

Cette forme de l'affection est la plus fréquemment rencontrée, aux Indes, du moins ; une meilleure application de la thérapeutique aboutira sans doute à

la diminution des cas graves de la maladie, et le médecin n'aura plus à traiter le plus souvent que des cas de moyenne gravité, comme celui qui nous intéresse.

Les Principes.

La guérison dépend de l'application des trois notions suivantes :

1° LA DOSE : les données expérimentales montrent qu'il est inutile *d'atteindre une dose très forte*. La dose totale pouvant être fixée aux environs de 4 gr. (Néostibosan, Uréastibamine, émétique de soude) ou de 80 cc. (Solustibosan), pour un adulte de 60 kilogs. (1)

2° LE TEMPS : le parasite peut s'accoutumer à l'antimoine. Il faut donc administrer *dans le temps le plus court la plus grande quantité d'antimoine possible*. L'expérience prouve bien que cette méthode permet d'obtenir une activité maxima. Il est donc nécessaire que les injections soient faites à *doses massives*, et qu'elles soient *très rapprochées*. C'est bien ainsi que l'on peut atteindre, vraisemblablement, la « capacité antimoniée » la plus élevée (cf. page 114).

3° LE PRODUIT MEDICAMENTEUX : les deux éléments précédents varieront évidemment selon le produit employé : car l'élimination, la fixation, le pouvoir curatif, la toxicité sont différents pour chaque médicament.

4° APPARITION DE LA GUERISON : ces règles étant appliquées, il ne faut pas oublier que la guéri-

(1) Rappelons qu'il vaut mieux envisager la « dose totale relative » (NAPIER), c'est-à-dire la dose totale ramenée au kilog corporel. Cela permet, en effet, de fixer plus facilement le traitement pour chaque cas particulier, surtout si l'on sait que cette dose doit être plus élevée lorsqu'il s'agit de l'enfant.

son est rarement immédiate et qu'elle peut s'affirmer avec un retard plus ou moins long. Ce fait s'explique facilement puisque l'on sait que l'antimoine est fixé par l'organisme et *qu'il persiste très longtemps dans le corps.*

Déductions pratiques.

Nous sommes donc conduit aux déductions pratiques suivantes :

A. TRAITEMENT D'ATTAQUE.

SI LE PRODUIT EST TOXIQUE, ou d'élimination lente (émétique de soude, surtout, mais aussi Néostibosan et Uréastibamine, quoique ces deux médicaments soient moins dangereux) il faut espacer les injections ou diminuer la dose totale si l'on fait un traitement intensif.

Il faut donc s'écarter de la méthode idéale qui veut que l'on frappe vite et fort pour éviter l'accoutumance du parasite et les rechutes.

On peut cependant injecter une dose médicamenteuse plus forte.

a) En divisant la dose de chaque injection au cours de la journée, selon l'exemple de BRAHMACHARI et de LEVY, JACQUET et MANET.

b) En diminuant la toxicité du produit, comme l'indique D'CELSNITZ, par des injections simultanées d'extraits *hépatiques*.

Si l'on s'inspire des travaux de LAUNOY, sur la souris, on pourrait vraisemblablement diminuer aussi la toxicité de l'antimoine par des injections simultanées de *cystéine* ou, mieux, de *glutathion*. Pareille expérience n'a pas été faite sur l'homme, à notre connaissance du moins.

SI LE PRODUIT EST PEU TOXIQUE . (solustibosan) :

Il est possible et *nécessaire* de raccourcir la durée

du traitement : de 16 à 10 jours, puis à 5 jours avec le Solustibosan.

Il est a priori logique d'employer aussi les artifices ci-dessus décrits qui permettent d'augmenter la dose totale et de se mettre, ainsi, complètement à l'abri des rechutes.

B. TRAITEMENT D'ENTRETIEN.

Il est possible d'envisager un traitement d'entretien si la « capacité antimoniale » obtenue par le traitement d'attaque ne persiste pas assez longtemps au-dessus de la dose minima efficace. C'est à l'expérimentation de fixer ce taux d'antimoine que doit conserver l'organisme, le temps pendant lequel il se maintient et celui pendant lequel il faut qu'il soit maintenu pour que la guérison soit définitive. On pourra peut-être savoir de cette façon si des *injections de rappel* sont nécessaires et à quel moment il faut les faire (cf. page 112).

KALA-AZAR

AGGRAVE PAR UNE DÉFICIENCE ORGANIQUE

Ce cas s'observe lorsqu'il existe une maladie antérieure ou intercurrente, ou bien lorsque le Kala-Azar évolue depuis trop longtemps.

Dans cette alternative la maladie est grave parce que :

1° L'antimoine n'est pas éliminé de façon suffisante : il y a alors danger d'intoxication par rétention, si l'on injecte des doses trop élevées.

2° Et, comme c'est vraisemblable, parce que l'antimoine ne peut être fixé en quantité suffisante (cf. page 118).

Il y a insuffisance thérapeutique dans les 2 cas et l'on ne peut détruire le parasite qu'en arrivant à la

limite de l'intoxication.

Il s'agit donc d'améliorer l'état général et surtout de favoriser une fixation plus grande de l'antimoine: c'est alors qu'il faut, *nécessairement*, instituer UN

TRAITEMENT ADJUVANT :

a) Les transfusions sanguines préconisées par GIRAUD.

b) Les rayons ultra-violets, dont les propriétés parasitocides s'accompagnent d'un pouvoir stimulant sur le métabolisme. De plus leur action sur la leucopoïèse est une raison de plus d'avoir recours à eux. Leur application est recommandée par GIRAUD.

c) Les vitamines A, C, D.

d) Les agents favorisant la leucopoïèse :

vaccinothérapie (non spécifique)

injection de nucleïnes

abcès de fixation.

e) Les anti-anémiques : arsenic, fer.

f) Les antithermiques.

g) Les injections d'extraits hépatiques et peut-être celles de cystéine ou de glutathion) qui diminuent la toxicité de l'antimoine, permettent d'injecter des doses plus fortes et semblent favoriser « l'imprégnation » de l'organisme par les sels stibiés.

Une expérimentation plus étendue de ces thérapeutiques est nécessaire pour juger dans quelle mesure elles favorisent l'institution du *traitement intensif* qu'il faut toujours avoir *présent à l'esprit*.

STIBIO-INTOLÉRANCE

Que la stibio-intolérance soit primitive ou non elle aboutit à un fait : *il est impossible d'injecter la dose d'antimoine nécessaire*. Cet écueil est certainement

le plus redoutable ; on ne peut le soupçonner avant d'instituer la cure, puisqu'il est lié à un facteur individuel *imprévisible* (idio-synchrasy).

Il est nécessaire, lorsque les accidents d'intolérance se produisent, d'arrêter le traitement antimonié, d'instituer une médication symptomatique (anti-choc, anti-thermique, toni-cardiaque), de mettre en œuvre toutes les thérapeutiques adjuvantes décrites plus haut, et de ne reprendre les injections stibiées qu'avec une très grande prudence.

En cas d'échec, peut-être pourrait-on essayer le traitement supplétif par les *injections intra-veineuses d'adréline* (1cc d'une solution à 1/100.000 ; puis 1cc d'une solution à 1/90.000, etc.). Cette méthode employée par ASCOLI contre le paludisme, fut appliquée en 1936 contre le Kala-Azar par TIMPANO qui cite 3 guérisons sur 3 cas traités (in Ravina (305).

STIBIO-RESISTANCE

La stibio-résistance étant le plus souvent secondaire est facilement évitable par l'institution d'une thérapeutique précoce et intensive.

Lorsqu'il s'agit d'une stibio-résistance primitive, l'expérience prouve que le changement de produit donne de bons résultats : si l'émétique de soude, par exemple, est impuissant, un sel de l'antimoine pentavalent peut provoquer la guérison, et vice-versa.

Logiquement il faut atteindre la capacité antimonisée la plus élevée possible : on ne peut obtenir ce résultat que par l'emploi d'un produit peu toxique, un traitement intensif, et en favorisant la fixation de l'antimoine par la méthode de D'ÆLSNITZ (et peut-être par celle de LAUNOY).

En résumé.

La conduite de la cure du Kala-Azar est subordonnée aux principes suivants :

1. — *Il faut poser le diagnostic très rapidement.*

La chose est facile en présence d'une splénomégalie fébrile, s'accompagnant d'anémie, de leucopénie, et de mononucléose, il suffit d'une ponction de rate ou d'une ponction sternale pour déceler les leishmanies. La rapidité du diagnostic permet d'instituer le traitement dans les meilleures conditions.

2. — *Le traitement doit être intensif.*

C'est-à-dire qu'il faut injecter toute la dose d'antimoine suffisante dans le laps de temps le plus court.

3. — *Il faut ensuite attendre la guérison.*

Car celle-ci ne peut se dessiner que très longtemps après l'arrêt du traitement.

4. — *La persistance de tous les signes morbides.*

Sans amélioration, pendant un mois environ, indique la stibio-résistance et nécessite la reprise du traitement.

5. — *Il faut surveiller le malade pendant six mois.* après la fin de la série médicamenteuse, pour pouvoir parer aux rechutes et affirmer la guérison.

En pratique, donc, le Kala-Azar nous semble maintenant facile à traiter : les signes cliniques et la formule sanguine sont suffisants pour suivre l'évolution de la maladie, lorsque le traitement nécessaire a été institué rapidement et lorsque l'on sait attendre.

Les progrès possibles.

Il n'en est pas moins vrai que l'expérimentation des produits stibiés demande à être poursuivie d'une façon très rigoureuse. Cette expérimentation s'avère

très difficile et nous croyons qu'elle doit porter :

1. — Sur la « capacité antimonlée » curative de l'organisme (celle-ci devant être ramenée au kilog corporel).

2. — Sur la dose totale « relative » (donnée en poids d'antimoine métallique) nécessaire pour obtenir cette capacité.

3. Sur la recherche de tests thérapeutiques précis. Cette recherche peut être facilitée par :

a) *L'emploi de la ponction sternale* qui peut être répétée sans dangers et permet, à la fois, de rechercher le parasite et d'apprécier les réactions du système réticulo-endothélial.

b) *Le dosage des protéines sanguines*, par une méthode identique, faite dans des conditions comparables.

c) *Par la «codification» des réactions de floculation du sérum sanguin.*

Conclusions

CONCLUSIONS

Le but de ce travail était de résoudre le difficile problème thérapeutique du Kala-Azar : chercher comment on pouvait le mieux manier cette médication stibiée qui agit à retardement et qui est toxique, donc d'une administration, à priori, délicate ; Mettre en lumière les règles qui permettent de bien conduire cette thérapeutique et les tests qui en indiquent les effets.

Les bases de ce travail :

nous avons conduit nos recherches :

- En tenant compte des disciplines les plus récentes de la chimiothérapie expérimentale.
- En confrontant les résultats cliniques et les conclusions des expériences thérapeutiques instituées chez l'homme et chez l'animal (les rongeurs et surtout le Hamster, animal de choix pour cette étude).
- En groupant et en mettant en parallèle les méthodes adoptées par les diverses écoles Indoue, Française, Italienne, Espagnole.

Les conclusions.

Nous avons pu souligner l'importance et la valeur de certaines notions déjà admises et en confirmer l'intérêt. Ensuite nous avons pu déduire certaines *conclusions encore inédites*. Ce sont :

1. — LA NOTION DE LA CAPACITE ANTIMO- NIEE.

L'étude de l'élimination n'est pas directement intéressante, mais elle permet de montrer qu'une quantité importante d'antimoine persiste dans l'organisme, très longtemps après l'arrêt du traitement. Il est donc indispensable d'étudier cette *concentration médicamenteuse*, car il existe un *taux optimum*, entre la *capacité toxique* et la *capacité minima efficace*, qu'il faut maintenir un certain temps si l'on veut obtenir la guérison.

Cette notion a d'ailleurs une portée générale et il nous paraît utile d'étudier systématiquement cette « *capacité thérapeutique* », à laquelle on peut rattacher certains faits déjà décrits de façon éparse, pour étudier l'action de divers médicaments en particulier (le potentiel métallique de Levaditi pour l'action du tellure ou du bismuth, la concentration utile de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien).

Cette notion nous paraît indispensable parce qu'elle doit apporter une *plus grande précision* à l'*expérimentation chimiothérapique*, lorsqu'il s'agit de produits médicamenteux pour lesquels des doses répétées sont nécessaires, et parce qu'elle doit *faciliter ainsi certaines thérapeutiques dangereuses*.

2. — LES REACTIONS DE FLOCCULATION.

Elles ont pour base des perturbations protidiques. Il faut donc, surtout, rechercher les variations des protéines sanguines, et après une longue étude critique des diverses méthodes de dosage, nous insistons sur la nécessité de toujours employer la même technique de dosage dans des conditions identiques.

Il semble, à ce sujet, qu'il existe encore beaucoup d'incertitudes et de difficultés dans l'appréciation du

taux des euglobulines et des pseudo-globulines, et nous nous proposons de poursuivre nos recherches sur ce problème.

3. — LES TESTS DE GUERISON ET LES TESTS DE CONDUITE THERAPEUTIQUE.

a) Les *tests de guérison* dont on avait déjà démontré l'importance apparaissent comme bien tardifs. Il n'y a pas un signe ou plusieurs signes qui permettent d'affirmer que la guérison va survenir sûrement. Mais tout signe pathologique constitue une anomalie dont la disparition doit être exigée pour affirmer la guérison. Les différents signes parasitologiques, cliniques, humoraux vont donc constituer autant d'anomalies qui doivent être corrigées *simultanément* pour que l'on puisse admettre la stérilisation de l'organisme et cesser la surveillance. *C'est seulement dans ce cas qu'on peut parler de tests de guérison.*

b) Ils ne sont donc guère intéressants pour guider la thérapeutique. Et il nous paraît opportun de chercher s'il y a des *tests de conduite thérapeutique*, c'est-à-dire de savoir quels sont les symptômes et les modifications pathologiques dont la présence ou les variations seront autant d'indications, de prolonger ou de suspendre la médication stibiée, ou bien d'en régler les modalités. Or aucun signe n'a de valeur à cet égard. Les réactions humorales, en particulier, n'ont pas répondu aux espoirs que l'on fondait sur elles.

Ce n'est que l'évolution générale de la maladie avec tout son cortège symptomatologique, qui importe :

Si un mois après l'arrêt d'un traitement *qui se révèle efficace dans la majorité des cas comparables*, il n'y a aucune amélioration, il ne faut plus compter sur la guérison et il est nécessaire d'instituer un nouveau traitement.

Il n'y a donc pas de tests de conduite thérapeutique.

4. — *LES TESTS D'INTOXICATION, D'INTOLÉ-
RANCE, DE STIBIO-RESISTANCE.*

Par contre, et parce que les observations cliniques sont nombreuses et que les opinions médicales sont d'accord, nous avons pu facilement reconnaître les divers tests d'intolérance, d'intoxication et de résistance à l'antimoine.

5. — *LA CONDUITE DU TRAITEMENT.*

Il n'est donc guère possible de se fier à l'étude du malade pour guider le traitement. La règle la plus sage serait celle de NAPIER qui consiste à *instituer d'emblée le traitement le plus judicieux et d'attendre la guérison.*

Nous avons ainsi recherché les résultats de l'expérimentation thérapeutique, tant sur l'Homme que sur le Hamster. Les conclusions que l'on en a déduites sont très nettes : il est nécessaire d'injecter dans l'organisme la plus grande quantité d'antimoine utile, dans le temps le plus court ; on réalise ainsi une véritable imprégnation massive de l'organisme : celle-ci évite l'accoutumance du parasite et empêche la sensibilisation du malade pour l'antimoine (vieuse notion émise par EHRLICH, et qui ne mérite peut-être pas l'oubli dans lequel elle est tombée). Elle évite aussi les pertes de médicament par une élimination qui est fonction du temps et elle permet d'atteindre très vite la capacité antimoniale utile.

C'est l'expérimentation qui devra déterminer le taux optimum de cette capacité et la durée optimale pendant laquelle il faudra la maintenir. Elle précisera s'il est nécessaire de faire pour cela des injections

de consolidation, qui maintiendraient la capacité médicamenteuse obtenue par le traitement d'attaque, intensif mais bref.

En pratique on devra donc :

Insituer, très rapidement, un traitement d'attaque, intensif et bref.

Attendre ensuite un mois environ pour pouvoir juger de la guérison.

Surveiller le malade pendant 5 mois encore, pour pouvoir dépister une rechute possible.

Les adjuvants thérapeutiques apparaissent utiles, puisqu'ils permettent d'augmenter la dose initiale dans des proportions considérables. Il s'agit là d'une expérimentation encore récente et trop peu étendue, mais des arguments théoriques en suggèrent toutes les possibilités.

Vu :
Le Président de thèse,
LEBON

Vu :
Le Doyen,
LEBLANC

Vu et permis d'imprimer,
Alger le 16 Mars 1939.
POUR LE RECTEUR ET PAR ORDRE :
LEBLANC

Bibliographie

1. ABRAMI, GREGOIRE et ROBERT WALLICH. — Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte. splénectomie, guérison. *Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 nov. 1931, p. 1783.
2. ABRAMOV (G. D.) — Le problème du Kala-Azar chez l'adulte, d'après les observations dans un foyer paludéen. *Off. Inter. d'Hyg. Publique*, n° 84, mai 1938.
3. ACHARD (Ch.) et ARCAND (A.). Etude comparée des protéines dans le sérum sanguin et dans les sérosités pathologiques. *C. R. Acad. des Sciences*, 1929, T. 99, p. 510.
4. ACHARD (Ch.). BOUTARIC et DOLADITHE. — Sur les propriétés physiques du sérum sanguin et des protéines séparées de ce sérum par la méthode à l'acétone chez l'homme et chez quelques animaux à l'état normal. *C. R. Acad. des Sciences*, 1931, p. 271.
5. ACHARD, BOUTARIC et PIETTRE. — Quelques recherches physico-chimiques sur les protéines du sérum, séparées par la méthode à l'acétone et la méthode aux sels. *Bull. Acad. Méd.*, n° 17, 1933, p. 618.
6. ACHARD. — Les protéines de l'organisme. Intérêt médical de leur propriétés physico-chimiques. *Biologie Médicale*, Avril 1936, n° 4, pp. 161-189.
7. ACTON et NAPIER. — Post Kala-Azar dermal leishmaniasis. *Ind. Jl. Of. Méd. Res.*, Juillet 1928, p. 97.
8. ADLER et THEODOR. — Investigations on méditerranéen Kala-Azar. *Proc. of the Roy. Soc. of London*. Série B, n° 841, vol. 125, pp. 491 - 516, Août 1938.

9. ADNOT (A. P.). — Contribution à l'étude des protéines du sérum. Dosage de la globuline et de la sérine par une nouvelle méthode. *Thèse Méd. Strasbourg*, 1931.
10. ANDERSON (Ch.). — Vue d'ensemble sur les leishmanioses viscérales animales. L'état actuel du Kala-Azar. *Algérie médicale*, Avril 1932, pp. 135 - 138.
11. ARCAND (A.). — Recherches sur le dosage des protides du sérum sanguin et des lipides pathogéniques par la méthode à l'acétone de Piettre et Villa, *Thèse Paris* 1930.
12. ARRAVANDINOS. — Méthode pour assurer l'innocuité parfaite de la ponction splénique. *Bull. Soc. de Path. Exotique*, 9 Octobre 1918, p. 701.
13. ASIM-ARAR. — Leishmaniose viscérale en Turquie. *Off. Int. d'Hyg. Publique*, n° 78, Mai 1938.
14. ATTANE, G. FABIANI et R. DENDALE. — Un cas de Kala-Azar de l'adulte *Paris Médical*, 30 Janvier 1937 p. 93.
15. AUBRY (G.). — A propos de deux cas de Kala-Azar de l'adulte venant de la région de Constantine. *Leçon de Clin. Méd.*, 20 Juin 1931.
16. AUBRY (G.) et BENHAMOU (Ed.). — Le Kala-Azar de l'adulte. *Algérie Médicale*, Avril 1932, pp. 179 - 192.
17. AUGIER et FAURE-BRAC. — La réviviscence transitoire des lésions cutanées au cours du traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 Avril 1935, T. 118, pp. 1432 - 1434.
18. AUGIER et FAURE-BRAC. — Recherches thérapeutiques de l'antimoniiothiomalate de lithium dans la leishmaniose canine. *Rev. de Path. comparée et d'Hyg. Gén.*, 1935, pp. 796 - 817.
19. AURRICCHIO et CHIEFFI. — Una nuova, sensibile e rapida siero-reazione per la diagnosi della leishmaniosi infantile. *Pediatra*, Fasc. 8, 1934.

20. AURRICHIO (L.) et CHIEFFI. — Ulteriori ricerche su una nuova siero-reazione per la diagnosi della leishmaniosi interna dell'infanzia. *Studi Sussaresi*, vol. 13, 1935.
21. AURRICHIO (L.). — La diagnosi della leishmaniosi interna dell'infanzia *Athena*, 1935.
22. AURRICHIO (L.) et CHIEFFI. Sul meccanismo della reazione al peptonato di ferro proposta per la diagnosi della leishmaniosi dell'infanzia. *Pediatra*, 1935, Juillet, vol. 43, n° 7, pp. 745 - 750. (Res. in Trop. Diseases 1936).
23. BENHAMOU (Ed.). — Kala-Azar. *Encyclopédie, maladies infectieuses*, p. 8093.
24. BENHAMOU (Ed.), GILLE et NOUCHY. — Kala-Azar de l'adulte suivi de guérison. *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 15 Mai 1931, p. 884.
25. BENHAMOU (Ed.) et MORAND. — Le traitement du Kala-Azar. Revue critique de thérapeutique. *Algérie Médicale*, Avril 1932, pp. 207 - 225.
26. BENHAMOU (Ed.) et GILLE (R.). — Les modifications sériques au cours de la malaria-thérapie. *C. R. Soc. de Biologie*, 1935, T. 118, p. 134.
27. BENHAMOU (Ed.) et GILLE (R.). — A propos du rôle de la cholestérine dans la mélanofloculation. *R. C. Soc. de Biologie*, 1935, T. 118, p. 1573.
28. BENHAMOU (Ed.) et GILLE (R.). — Les conditions de floculation et de gélification des sérums pathologiques. *C. R. Soc. de Biologie*, 1935, T. 120, p. 428.
29. BENHAMOU (Ed.) et GILLE. — L'indice de floculabilité des sérums dans les réactions de floculation et de gélification. *C. R. Soc. de Biologie*, 1935, T. 120, p. 430.
30. BENHAMOU (Ed.) et GILLE. — La réaction de Chopra en dehors du Kala-Azar. *C. R. Soc. de Biologie*, 1935, T. 120, p. 1361.
31. BENHAMOU (Ed.). — Le Kala-Azar en Afrique du Nord. *Jour. Méd. Français*, Nov. 1934.

32. BENHAMOU (Ed.) et R. FOURES. — A propos d'un nouveau cas de Kala-Azar vérifié par les frottis dermiques. L'ascite leishmanienne. *Soc. Path. Exotique*, 9 Oct. 1935.
33. BENHAMOU (Ed.) — Le diagnostic du Kala-Azar par les frottis dermiques. *Presse Médicale*, 9 Oct. 1935, p. 1561.
34. BENHAMOU (Ed.). Les conditions de transmission du Kala-Azar chez l'enfant. *Paris Médical*, 2 Nov. 1935.
35. BENHAMOU (Ed.), R. FAUGERE et F. CHOUSAT. — Le diagnostic du Kala-Azar par les frottis dermiques. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 Juil. 1935, p. 1326.
36. BENHAMOU (Ed.) et BARDENAT. — La ponction sternale dans le Kala-Azar. *Soc. de Méd. d'Alger*, 20 Nov. 1936.
37. BENHAMOU (Ed.). — Kala-Azar de l'adulte compliqué d'érysipèle disséquant. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 Nov. 1937, p. 1359.
38. BENHAMOU (Ed.). — Les anémies tropicales. III^e congrès Inter. de Patho. et de Géogr., Stockholm, 5-8 Août 1937, pp. 94 - 150.
39. BENHAMOU (Ed.). — La recherche des leishmanies dans le diagnostic du Kala-Azar. *Presse Médicale*, 22 Janv. 1938, pp. 112 - 123.
40. BENHAMOU (Ed.). — Le traitement du Kala-Azar. *Presse Méd.*, 18 Mai 1938, p. 803.
41. BENHAMOU (Ed.). — L'exploration fonctionnelle de la rate. *Masson Edit.*, Paris, 1933.
42. BENSIS. — Le Kala-Azar en Grèce. Epidémiologie et clinique. *Presse Méd.*, 13 Mai 1931.
43. BENARD (R.), M. POUMAILLOUX et J. BRINCOURT. Un cas Parisien de Kala-Azar traité par l'uréastibamine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 Févr. 1935, p. 262.

44. BERNARD R. — Le sérum sanguin dans la leishmaniose interne. Quelques déductions pratiques à la suite de 71 observations personnelles. *Thèse Méd., Marseille* 1935.
45. BERREBI. — La culture des leishmanies. *Thèse Méd.* Paris 1935.
46. BERTRAND R. — *Thèse Alger* 1931.
47. BERTHOYE P. — Sur un cas de Kala-Azar du nourrisson survenu dans la région montagneuse de l'Ar-dèche. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 Nov. 1936.
48. BERTHOYE P. — Un cas de Kala-Azar sans fièvre chez un enfant. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 Nov. 1936.
49. BESSEMANS A. — Influence de la concentration des sérums sur la formol-leuco-gélification et sur leur pouvoir formol-gélifiant. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 24, 1 Juil. 1922.
50. BINET et A. CODOUNIS. — Influence de la traversée du foie sur les albumines du sang. Recherches expérimentales. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 Nov. 1931.
51. BOYD T. C. et ROY A. C. — Observations on the ex-crétion of antimony in the urine. *Ind. Jl. of méd. Res.*, 1929, vol. 17, n° 1, pp. 94-108.
52. BOYD, NAPIER et ROY. — The distribution of Anti-mony in the body organs. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 1931, t. XIX, p. 285.
53. BRAMACHARI, U. N. — Fourth Report on the traite-ment of Kala-Azar and the blood sérum réactions in this disease. *Ind. méd. gaz.*, 1917, 3 Févr. p. 319.
54. BRAHMACHARI, and SEN. — Chémothérapie of anti-monial Compounds in Kala-Azar infection. Part X. Further observations on quantitatives studies in ex-crétion of Antimony. The influence of Basic radi-cle and of repeated injections of Antimonyl-tar-trate upon the ex-crétion of Antimony. *Ind. Jl. of méd. Res.*, 1924, Jul., vol. 12, n° 1, pp. 113-126. (With 2 charts).

55. BRAHMACHARI and MAITY. — Chémothérapie of Antimonial Compounds in Kala-Azar infection. Part XIV. Observations on a séries of cases of Kala-Azar, treated with uréa-stibamine during a course of 32 hours to 7 days. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 1925 April, vol. 12 ; n° 4, pp. 735-740.
56. BRAHMACHARI. — Studies in Kala-Azar and chimo-
thérapie of Antimony. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.*, 1930, Nov. 5, vol. 24, n° 3, pp. 351-352.
57. BROCC. — Revue critique sur le Kala-Azar. Mouvement médical. *Tunisie Médicale*, Sept-Oct. 1931.
58. BROCC. — La rate dans le Kala-Azar. Id.
59. CAMINOPETROS J. — Remarques sur la communica-
tion de MM. GIRAUD et P. CUAUD sur la valeur de la
réaction au sulfarsénol pour le diagnostic de la
leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935,
Juil. 10, pp. 562-566.
60. M^{me} CAMPANA y CASSI. — Le Kala-Azar infantile
en Espagne. *Soc. Méd. et Hyg. Trop.*, Juin 1932.
61. CARONIA. — The thérapy of internal leishmaniosis.
Amér. Jl. Trop. Méd., 1930, Juil., vol. 10, n° 4, (Res.
in Trop. Des., 1931, p. 261).
62. CARCOPINO. — A propos du traitement du Kala-Azar
par les sels organiques d'antimoine. *Soc. Méd. et
Clim. de Nice*, 3 Nov. 1933, pp. 8-11.
63. CASH-HUE. — Considérations on the relations ship
of the réticulo-endothélial système to Kala-Azar.
Pro. Soc. for Exper. Biol. and Méd., 1927, p. 469.
(Res. in Thèse Le-Bâ-Kim).
64. CASH-HUE. — Démonstration of leishmania-donovani
in the skin and subcutanéous tissu of patients. Pos-
sible relation to the transmission of the disease.
Journal of Amer. Méd. Corporation, T. LXXXIX,
pp. 1576-1579. (in Thèse Le-Bâ-Kim).
65. CASSOUTE, P. GIRAUD et F. TRABU. — Un nouveau
cas autochtone de Kala-Azar chez l'adulte. Guéri-
son par le traitement stibié. *Soc. Méd. des Hôp. de
Paris*, 24 Juin 1932, p. 1070.

66. CHATTERJEE. — Van Den Berg réaction in Kala-Azar. *Calcutta. Méd. Jl. Nov.* 1932, vol. 27, n° 5, pp. 133-144. (Res. in Trop. Des. 1933).
67. CHAUDON M. — Comment diagnostiquer le Kala-Azar Méditerranéen. Sa fréquence. son traitement ; *Thèse Méd., Montpellier* 1931.
68. CHICK H. — The apparent formation of euglobulin from pseudo-globulin and a suggestion as to the relation ship these two protéins in sérum. *Biochem Jl.*, 8, 404, 1914.
69. CHIEFFI A. — La reazione al peptonato di ferro nella diagnosi di leishmaniosi interna dell'infanzia. *La Medicina Ital.*, Aug. 1935.
70. CHODUKIN et F. L. SCHEWTSCHENKO. — *Analyse in Trop. Des.* 1929, p. 323.
71. CHOPA R. D. — An expérimental investigation in to the action of organic compounds of antimony. *Ind. Jl. ; of Méd. Res.*, Févr. 1927, pp. 41-49.
72. CHOPRA R. D. et GUPTA C. R. — Provocative action of organic compounds of antimony in leishmaniosis. *Ind. Jl. of Méd. Res.* Sept. 1927, pp. 565-571.
73. CHOPRA R. D. et CHAUDURY. — Iso-électric point of blood séra and their significance in the antimony-test for Kala-Azar. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Janv. 1928, pp. 895-907.
74. CHOPRA R. D. et CHAUDURY. — Studies in physical properties of différent bloodséras. Part II surface tension. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 22 Juin, 1928, pp. 447-479.
75. CHOPRA R. D. et DE. — The significance of the antimony-test in the diagnosis of Kala-Azar. *Ind. Méd. Gaz.*, dec. 1929, vol. 64, n° 12, pp. 661-668. (Res. in Trop. Des., 1935).
76. CHOPRA R. D. et CHAUDURY. — On the causation of formol-leucogel réaction in Kala-Azar. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Avril 1929, pp. 925-939.

77. CHOPRA R. D. et CHAUDURY. — Changes in physical properties of Kala-Azar serum, with traitement and its relation to the formol gel réaction. *Ind. Jl. Méd. Res.*, 20 Avril 1931, pp. 423-430.
78. CHOPRA et MUKHERJEE. — The value of antimony test in diagnosis of Kala-Azar. *Calc. School of Trop. Méd. and Hyg.*, 1930, App. B, p. 144.
79. CHOPRA AND CHAUDURY. — The pronostic value of the aldehyde réaction Kala-Azar. *Ind. Méd. Gaz.*, Mai 1932, pp 260-262. (Res. in *Trop. Des.*, 1932).
80. CHORINE V. et R. PRUDHOMME. — Flocculation des divers sérums par l'eau distillée ; *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. 115, p. 290.
81. CHORINE et KÆCHLIN. — Influence de la conservation des sérums sur la réaction de Henry. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. 116, p. 19.
82. CHORINE, R. PRUDHOMME et KÆCHLIN. — Flocculation du sérum dans l'eau distillée et réaction de Henry *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. 116, p. 1255.
83. CHORINE et KÆCHLIN. — Diagnostic du paludisme par mesure d'instabilité du sérum dans l'eau distillée. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, T. 28, p. 375.
84. CHORINE et PRUDHOMME. — Mécanisme de la réaction au peptonate de fer pour le Kala-Azar. *C. R. Soc. de Biol.*, Févr. 1936.
85. CHORINE. — Les réactions sérologiques dues aux euglobulines. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, Janv. 1937, page 78.
86. CHORINE. — La réaction de Henry n'est due qu'à des modifications quantitatives dans le sérum. *Soc. Path. Exot.*, 9 nov. 1938, p. 838.
87. COULANGE M. — Contribution nouvelle à l'étude du traitement du Kala-Azar. *Thèse Médecine*, Montpellier, 1931.

88. CHUNG H. — Ueber zellteilungen bei leshmanian-donovani enthaltenden Klasmotozyten und ihse Bedeutung bei der Ausbreitung der infection in R.E.S. (Les clasmatocystes et l'infection du système réticulo-endothélial dans le Kala-Azar.) *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.*, nov. 1935, vol. 39, n° II, pp. 474-482. Res. in *Trop. Des.*, 1936.)
89. CODOUNIS H. — La protidémie et la pression osmotique des protides. *Thèse Paris*, 1934.
90. COVISA J.-S. y R. GONZALES MEDINA. — Leishmaniosis viscéral y cutané-mucosa. *Rev. Méd. de los Paises Calidos*, nov. 1928, n° 6, p. 551.
91. DA CUNHA. — Diagnostico da leishmanios etégumentar pelo desvio do complément e intra-dermo réaccão. *Rev. Méd. Chir. do Brésil*, 1931, Févr., vol. 39, n° 3, pp. 37-39. (Res. in *Trop. Des.*, 1931.)
92. DAVID ORTEGA CORROCHANO. — Cien casos de leishmaniosis viscéral (Kala-Azar). *Rev. Méd. de los Paises calidos*, Nov. 1928, n° 6, pp. 507-515.
93. DE M. N. — Leishmaniosis as an infection of the réticulo-endothélial système. *Ind. Jl. Of Méd. Res.*, Fév. 1927.
94. DE M. N. — A study on the parasites of Kala-Azar and their distribution in the body. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 29 Sept. 1933, pp. 627-638.
95. DEBRE, LAMY, SEE et MALLARME. — L'exploration de la moëlle osseuse. *Presse Méd.*, Nov. 1936.
96. DEBRE, LAMY et SEE. — La myélographie. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 Déc. 1935, p. 1712.
97. DEBRE, JULIEN MARIE, M. OMBREDANNE, P. THI-ROLOIX et P. GRENET. — Traitement des ménin-gites streptococciques par le paraaminophényl sul-famide. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 Juin 1938, pp. 1158-1165.
98. DECOURT J et ARIES Ch. — Sur un cas de Kala-Azar observé à Paris chez un adulte, et rapidement guéri par la stibio-thérapie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 Févr. 1935, p. 272.

99. DEMENIER G. — Détermination du rapport sérine/Globuline dans le sérum sanguin par une micro-méthode à l'acétone. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1934.
100. DONATIEN, LESTOQUARD J. et PARROT. — Parasitisme anormal dans un cas de leishmaniose du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1929, T. 22, p. 252.
101. DONATIEN et LESTOQUARD. — Notes sur la leishmaniose viscérale canine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 Juin 1935, p. 426.
102. DONATIEN et LESTOQUARD. — Observations et réflexions sur la leishmaniose générale du chien. *Arch. de l'Inst. Pasteur d'Alger*, T. XIII, n° 3, Sept. 1935, pp. 320-338.
103. DONATIEN et LESTOQUARD. — Remarques sur l'évolution de la leishmaniose générale du chien. *Soc. de Path. Exot.*, 9 Mars 1938, T. 31, n° 3, pp. 214-217.
104. EMERY. — *Le traitement de la syphilis par le dioxidiaminoarsénobenzol (Salvarsan)*, Doin, Edit., 1911.
105. EHRLICH et S. HATA. — *La Chimiothérapie expérimentale des spirilloses*. Maloine,, Edit. 1911.
106. ESBACH H. — Kala-Azar chez un adulte. *Soc. Méd. des Hôp. des Paris*, 12 Nov. 1926, p. 1569.
107. FABIANI et DENDALE. — Valeur de la lacto-gélification du sérum sanguin comme test de guérison du Kala-Azar. *Bul. Soc. de Path. Exot.*, Juil. 1935, pp. 560-562.
108. FABREGOULE M. — De la séroflocculation à la mélanine au cours de paludisme. *Thèse Méd.*, Alger, 1936.
109. FALCHETTI. — Observations sur la localisation cutanée des leishmanias chez les chiens dans le midi de la France. *Bull. de Soc. Path. Exot.*, 1932, p. 1036.
110. FALCHETTI et FAURE-BRAC. — La leishmaniose canine à Nice. Etude épidémiologique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Déc. 1932, pp. 1091-1099.
111. FAURE-BRAC. — La leishmaniose canine. *Thèse vétérinaire*, Lyon, 1932.

112. FAURE-BRAC. — La leishmaniose canine. *Biol. Méd.*, Mars 1936, vol. XXVI, n° 3, pp. 113-158.
113. FERRABOUC L. et HENRY G. — Diagnostic et traitement du Kala-Azar. *Rev. Méd. Française*, Oct. 1935, pp. 608-622.
114. FIESSENGER N. — A propos de la communication sur le Kala-Azar de R. Bénard, M. Poumailloux et J. Brincourt. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 Févr. 1935 page 293.
115. FLORENCE G. — *La thérapeutique moderne*. Armand Colin, Edit., 1930.
116. FLORENTINO. — Contributo allo studio dell'impotenza della stibosanstéroréazzioné nella diagnosi della leishmaniosi interna infantilé. *Pédiatria*, Févr. 1930, n° 3, p. 137.
117. FLYE SAINTE-MARIE. — Un cas de leishmaniose viscérale infantile marocaine. Efficacité remarquable du traitement stibié. *Bull. Soc. Path. Exot.* Mars 1935, pp. 183-187.
118. FOTI P. é JAVARONE N. — Contributo statistico clinico alla terapia specifica della leishmaniosi interna. *La Pédiatria*, 1921, fasc. 4, pp. 145-155.
119. GASPERINI. — Sulla coltura del sangue periferico nel Kala-Azar. *Ann. d'Hygiène*, Déc. 1930, vol. 40, n° 12, pp. 910-913. (Res. in *Trop. Des.*, 1931.)
120. GATE et PAPACOSTA. — La formol-gélification des sérums. Stade actuel de la question. *Journ. de Méd. de Lyon*, 4 Févr. 1925, p. 79.
121. GAUBERT R. — Valeur pratique de divers procédés de recherche des leishmanies pour le diagnostic du Kala-Azar méditerranéen. (A propos de 150 observations personnelles.) *Thèse de Méd.* Marseille 1937.
122. GERMAIN A. et G. GAUTROU. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques B, guérie par la seule chimiothérapie sulfamidée. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 Janv. 1939, pp. 103-109.
123. GILLE R. — Proposition d'une réaction du déséquilibre albumineux. *C. R. Soc. Biol.*, 15 Déc. 1932.

124. GILLOT et MACHUEL. — Symptomatologie du Kala-Azar chez les enfants. *Algérie Médicale*, Avril 1932, pp. 173-178.
125. GILLOT. — Diagnostic et traitement du Kala-Azar infantile. *Journ. de Méd. de Paris*, 17 Nov. 1932, pp. 931-932.
126. GIRAUD P. — *Le Kala-Azar infantile*. La pratique médicale illustrée, Doin, 1933.
127. GIRAUD P. et POINSO. — Les signes vasculo-sanguins dans le Kala-Azar infantile. *Presse Méd.* Janv. 1933.
128. GIRAUD P. — Sur la lyse possible des leishmanies dans l'organisme après la mort. *Soc. Biol. de Marseille*, 3 Nov. 1934.
129. GIRAUD P. et POURCINES. — Les lésions hépatiques et spléniques du Kala-Azar. *Arch. Méd. Gén. et Col.*, n° 1, 1934.
130. GIRAUD P. — Kala-Azar très grave rapidement guéri par l'uréastibamine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 Janv. 1935, p. 39.
131. GIRAUD P. — Kala-Azar stibio-résistant. Guérison après deux ans et demi de traitement. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 Janv. 1935, p. 41.
132. GIRAUD P. et HAIM. — Le traitement du Kala-Azar par les nouveaux composés organiques. *Presse Méd.* 25 Déc. 1935., p. 2102.
133. GIRAUD P. — Les facteur de stibio-résistance dans le Kala-Azar. *Soc. Méd. de Marseille*, 26 Juin 1935.
134. GIRAUD P. — La fièvre, première invasion du Kala-Azar. *Soc. Pédiatrie de Paris*, 21 Mai 1935, pp. 356-367.
135. GIRAUD P., CIAUDO et BERNARD. — Valeur de la réaction au peptonate de fer pour le diagnostic de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, 15 Nov., pp. 811-817.

136. GIRAUD P. et CIAUDO. — A propos de la réaction au sulfarsénol dans la leishmaniose viscérale interne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9 Oct. 1935, p. 706.
137. GIRAUD P. — Valeur de la réaction au sulfarsénol (Caminopétros) pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale interne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 Mai 1935, pp. 879-881.
138. GIRAUD P. et R. BERNARD. — Variations des protéines sériques au cours de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Déc. 1935, pp. 922-929.
139. GIRAUD P. et R. BERNARD. — Le sérum sanguin dans la leishmaniose interne. *Presse Méd.*, 30 Mai 1936.
140. GIRAUD P., MONTUS, SARDOU et GAUBERT. — Le diagnostic du Kala-Azar par la ponction ganglionnaire. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 Nov. 1936.
141. GIRAUD P. — La ponction tibiale chez l'enfant, *Presse Méd.*, Août 1936.
142. GIRAUD P. et H. CABASSU. — Le diagnostic de la leishmaniose canine par la ponction ganglionnaire. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Nov. 1936, pp. 958-962.
143. GIRAUD P. et CAILLOL. — Trois cas de Kala-Azar observés à plusieurs années de distance dans la même famille. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 12 Juin 1936.
144. GIRAUD P. — La ponction de rate dans le Kala-Azar infantile. *Paris Médical*, 2 Févr. 1937.
145. GIRAUD P. et GAUBERT. — La ponction splénique pour le diagnostic du Kala-Azar méditerranéen. Sa valeur pratique. *Paris Médical*, 13 Févr. 1937, pp. 143-148.
146. GIRAUD P. BERT, SERRE, HARAUT et S. LOMAS. — Un cas de Kala-Azar chez l'adulte en Lozère Cévenole. *Montpellier Médical*, Avril 1937, pp. 145-154.

147. GIRAUD P. et GAUBERT. — Valeur pratique des di-
pers procédés de recherche des leishmanies pour le
diagnostic du Kala-Azar méditerranéen. *Presse Méd.*
1 Janv. 1938, p. 4.
148. GUERSENOWITSCH. — Contribution à l'étude de la
période initiale du Kala-Azar infantile. *Arch. Méd.
des Enfants*, Mai 1935, p. 531.
149. GUERSENOWITSCH. — Le Kala-Azar infantile en
moyenne Asie. *Presse Méd.*, 11 Mars 1936.
150. GOINARD P. — Des splénomégalias Algériennes. *Thèse
Méd.*, Alger 1927.
151. GUHA. — Réticulo-endothélial system in Kala-Azar.
Calcutta Méd. Jl., Juin 1934, vol. 26, n° 12, pp. 469-
488.
152. GURUSWAMI MUNDALIVAR M. R., S. K. SUNDA-
RAM and As : RAMACHANDRAM. — An inves-
tigation on the diagnostic value of sérum-proteins
changes in Kala-Azar. *Ind Jl. of Méd. Res.*, 9 Juin
1933, pp. 361-379.
153. HAIM J. — Contribution à l'étude du Kala-Azar auto-
chtone par les nouveaux composés d'antimoine.
Thèse Méd., Marseille, 1935.
154. HAIM J. — Le traitement du Kala-Azar autochtone
par les nouveaux composés d'antimoine. *Marseille
Méd.*, 72^e année, n° 23, 15 Août 1935, pp. 177-209.
155. HAMMOUDA M. M. — The physiological action of the
antimosan compound. *Arch. für. Schiffs und trop.
Hyg.*, 1931, T. 35, pp. 116-120.
156. HASSKO A. — The effect of Spirochete and Trypano-
some infection on the distribution of chimiothéra-
peutical drugs. *Jour. of Comp. Path. and Thér.*
T. XLX, Sept. 1932, p. 230. (Res. in Bull. Inst. Pas-
teur, 1933, 31, p. 597).
157. HENRY et CATTOIR. — A propos d'un cas de Kala-
Azar de la région de Constantine. *Algérie Méd.*,
Avril 1932, pp. 197-206.

158. HORLEIN H. — *Médecine et chimie*. Médecine et chimie. Bayer, Meister, Lucius. Mai 1933, pp. 7-24.
159. IRR M. — Contribution à l'étude de la leishmaniose du chien à Alger. *Algérie Méd.* Nov. 1933, pp. 714-720.
160. JAO COELHO. — Premier cas au Portugal du Kala-Azar chez l'adulte. *Soc. Méd. et Hyg. Trop.* 23 Mai 1935.
161. JOYEUX Ch. — Quelques données récentes sur la leishmaniose viscérale. *Biol. Méd. Déc.* 1932.
162. JOYEUX Ch. — Manifestations cutanées de la leishmaniose viscérale. *Arch. Dermato-Syphil.* T. 9, fasc. 3, Sept. 1937, pp. 260-272.
163. KADRI RACHID. — Un cas authentique de Kala-Azar à Istambul. *Presse Méd.* 15 Avril 1936.
164. KHALIL MOHAMMED BEY. — The specific treatment of Human schistosomiasis. *Arch. für schiffs und Trop. Hyg.* 1931, T. 35, n° 2.
165. KARIELAN. — De la leishmaniose viscérale dans la république soviétique d'Arménie. *Arch. Méd. des enfants*, Avril 1935, pp. 222-229.
166. KAYSER. — Comment la question du dosage des protéines du sang se pose-t-elle, actuellement. *Bull. des Biologistes pharmaciens*, 1938, n° 43, pp. 542-545.
167. KIKUTH W. et H. SCHMIDT. — Contribution to the progresse of Antimony therapy of Kala-Azar. *Chinèse Méd. Jl.* Sept. 1937, T. 52, pp. 425-432.
168. KIKTUH W. et H. SCHMIDT. — Solustibosan. Ein Fortschritt der Kala-Azar-Behandlung auf Grund Chemotherapeutischer Forschung. *Arch. für schiffs und. Trop. Hyg.* 1938, T. 42, n° 5, pp. 189-201.
169. KIPPEL et MONNIER-VINARD. — Premier cas de Kala-Azar d'origine marocaine, guérison par l'acétyl-amino-phényl stibinate de soude (Stibenyl) *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 30 Déc. 1921, p. 76.

170. KRISHNAN K. V., PAI N. G. and BOSE P. M. — Changes in certain chemical constituents of the blood in Kala-Azar. *Ind. Méd. Gaz.* Oct. 1936, vol 71, n° 10, pp. 574-576. Res. in *Trop. Des.* 1937.)
171. KRITSCHIEWSKI J. L. — Das retikulo-endothelial system und chemotherapie. 12, *Tag. Deutsch. Verein. F. Mikrobiol. Central bl. f. Bakt.*, 1927, T. CIV, p. 214. (In *Bull. Inst. Pasteur*, 1929, T. 27, p. 131.)
172. KUNDU. — A note on the control of Kala-Azar in Assam by Uréastibamine. *Ind. Jl. of Méd. Res.* Août 1931, vol. 12, n° 4, pp. 168-171.
173. LABBE M., TARGHETTA et AMEUILLE. — Le Kala-Azar infantile en France. *Bull. de l'Acad. de Méd.* Avril 1918, pp. 288-290.
174. LABBE M., LABBE H. et NEPVEUX F. — *Techniques de laboratoires.* Masson, édit., Paris 1932.
175. LABERNADIE et LAFITTE. — Une réserve sur la réaction de Chopra et Gupta. *Bull. Soc. Path. Exot.* 13 Févr. 1929.
176. LABERNADIE et ANDRE. — Utilisation du photomètre de Vernes, Bricq, Yvon dans le diagnostic du Kala-Azar par la réaction de Chopra. *Bull. Soc. Path. Exot.* 8 Janv. 1930.
177. LAGODSKY H. — Les leucocytes du sang de lapin au cours de l'injection intra-veineuse de deux composés organiques d'antimoine. *Soc. Path. Exot.* 9 Mars 1938, T. 31, n° 3, pp. 234-244.
178. LAL S. et J. R. DOGRA. — L'épanouissement de la leishmaniose de la peau dans les voies lymphatiques. Traitement par le Néostibosan. *Ind. Méd. Gaz.*, 1933, n° 11, p. 628. (Res. adressé par les labo. Bayer.)
179. LAVERAN. — *Les leishmanioses.* Masson, Paris 1917.
180. LAUNOY L. — Action de la cystéine sur la toxicité de l'antimoine. *C. R. Acad. des Sciences*, 1934, T. 199, pp. 646-648. ,

181. LAUNOY L. — Sur quelques difficultés de l'application clinique des résultats expérimentaux, relatifs au traitement des trypanosomes et sur la thérapie synergique de ces infections. *Biol. Méd.* Avril 1936, n° 4, pp. 190-219.
182. LAUNOY L. et LAGONSKY. H. — L'hémoglobine et les hématies du sang de lapin au cours de l'injection intra-veineuse répétée de deux composés organiques d'antimoine. *Soc. Path. Exot.*, 12 Janv. 1938, T. 31, n° 1, pp. 68-76.
183. LE BOURDELES. — Les troubles humoraux des protozoos sanguines. *Rev. Méd. Française*, Mars 1933, pp. 223-241.
184. LE HULUDUT. — Difficultés de traitement du Kala-Azar Indien. Premiers essais de l'anthiomaline. *Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop.*, Mars-Avril 1937, pp. 73-85.
185. LEMAIRE E., SERGENT, A. LHERITIER. — Recherches sur la leishmaniose du chien à Alger. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1913, T. VI, n° 8, p. 579.
186. LEMIERRE A., KINDBERG L. et E. BERNARD. — Kala-Azar Tunisien à évolution mortelle chez l'adulte. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 3 Avril 1925, p. 537.
187. LEMIERRE A., LAPORTE A. et ISRAEL R. — Sur un cas de Kala-Azar méditerranéen. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1 Juil. 1938, pp. 1218-1226.
188. LEPINE P. — Trois cas Syriens de Kala-Azar infantile dans le distric du Djebaïl. *Bull. Soc. Path. Exot.* 9 Juin 1936.
189. LEREBoullet, J. CHABRUN et P. BAIZE. — Un cas de Kala-Azar infantile observé à Paris. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 Mai 1931.
190. LESNE, Cl. LAUNAY et G. LOISEL. — Sur un cas de Kala-Azar infantile. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 8 Déce. 1934, pp. 671-678.
191. LESNE, Cl. LAUNAY et G. LOISEL. — A propos du traitement du Kala-Azar. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 18 Juin 1935.

192. LESTOQUARD et DONATIEN. — Etude des leishmanias du derme cutané. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1 Avril 1936, p. 422.
193. LEVADITI C. — Action préventive du Tellure dans la syphilis expérimentale. *C. R. Soc. de Biol.*, T. XCVI, n° 9, 1927, pp. 585-587.
194. LEVADITI C. et Y MANIN. — Mécanisme de la prévention de la syphilis par Tellure. *C. R. Soc. de Biol.* 1927, T. XCVI, n° 9, pp. 587-590.
195. LEVADITI C. et Y MANIN. — Mécanisme de l'action curative du Tellure dans la Syphilis. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, T. XCVI, n° 17, pp. 1388-1391.
196. LEVADITI C. et Y MANIN. — Mécanisme de l'action spirochéticide du Bismuth. *C. R. Acad. des Sciences*, 1934, T. 199, pp. 739-747.
197. LEVADITI C. — Réflexions sur le passé, le présent et l'avenir de la chimiothérapie des maladies microbiennes. *Presse Méd.*, Avril 1938, pp. 572-575.
198. LEVY P. P. — Sur l'hématologie du Kala-Azar infantile à propos d'un cas observé à Paris. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 11 Juin 1924.
199. LEVY P., JACQUET et J. DE MANET. — Kala-Azar méditerranéen chez un nourrisson, anémie considérable. Guérison par injections intra-veineuses de Néostibosan. *Soc. de Pédiat.*, 9 Juil. 1934, pp. 397-418.
200. LEVY JEANNE. — Essais, dosages et contrôle des substances médicamenteuses. *Thèse Paris*, 1930.
201. LESTOQUARD et DONATIEN. — Un cas autochtone de leishmaniose généralisé du chien à Toulouse. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 5 Déc. 1931.
202. LIGNOS. — Absence de leishmanies à l'autopsie d'un enfant mort de Kala-Azar. *Bull. Soc. Path. Exot.* Juin 1912, p. 349.
203. LLYOD R. B. et S. N. PAUL. — Serum changes in Kala-Azar. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 23 Mars 1928, pp. 203-219.

204. LLOYD R. B., NAPIER E. et S. N. PAUL. — The sérological control of treatment of Kala-Azar, with observations on the significance of hypoprotéinémie. *Ind. Jl. of Méd. Res.* Déc. 1928, pp. 1065-1099.
205. LONGHIN S. et P. STOIAN-IONESCO. — Nouvelles recherches sur la formol-leucogel réaction dans la maladie de Nicolas-Favre. *C. R. Soc. de Biol.* 1938, T. 127, pp. 729-733.
206. LO PREST-SEMINARIO. — La séro-réaction de Gaté et Papacostas dans la leishmaniose infantile. *Arch. de Méd. des Enf.*, Sept. 1928.
207. LORANDO N. — La ponction sternale, méthode de choix pour la recherche des leishmanies. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 26 Févr. 1937, p. 314.
208. MACHEBOEUF M. A. — Recherches sur les lipides, les stérols, et les protides du sérum et du plasma sanguin. *Thèse Sciences*, Paris. 1928.
209. MACHEBOEUF M. A. — Recherches sur les phospho-amino lipides et les stérides du sérum et du plasma sanguin. *Bull. Soc. de Chimie Biol.*, 1929, T. II, pp. 485-504.
210. MACHEBOEUF M. A. — Recherches sur le rôle des lipides et des protéines sanguins dans les échanges de l'eau dans l'organisme. *C. R. Ac. des Sciences*, 1931, T. 192, p. 1413.
211. MACHUEL G. — Le Kala-Azar en Algérie. *Thèse Méd.* Alger, 1929.
212. MALLARDI M. — Il ricambio dell'antimonio nella leishmaniosi interna. *La Pédiatria*, 1921, vol. 29, n° 4, pp. 878-885.
213. MARCHETTI A. — Les protéines du sérum sanguin dans les états anaphylactoides. *Thèse Méd.*, Alger, 1938.
214. MARQUEZY, MONNIER et BORRIEN. — Un cas de Kala-Azar infantile observé dans la région Parisienne. Guérison depuis 5 ans. Remarques sur la durée de l'incubation. *Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Déc. 1931, p. 1862.

215. MARRILL PAULE. — *Thèse Alger*, 1938.
216. MARTILLOTI F. — La ricerca del parassita di leishman per mezzo di stisci dermici. *La Pédiatria*, Mars 1937, vol. 45, n° 3, pp. 213-215. (*Res. in Trop. Des.*, 1938).
217. MARTIN. R., CHORINE et ROUESSE G. — Un cas de Kala-Azar de l'adulte, stibio-résistance, splénectomie, guérison. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 8 Mai 1935, pp. 382-389.
218. MARTIN R et DELAUNAY A. — Le traitement moderne du Kala-Azar. *Bul. Gén. de Thér.*, 1936, pp. 337-348.
219. MAYER MARTIN. — Empfänglichkeit des europäischen (*Cricétulus frumentarius*) für Kala-Azar. *Arch. f. Schiffs und Trop. Hyg.*, 1926, T. 30, p. 347.
220. MAYER M. — Traitement et prophylaxie du Kala-Azar *Bull. Gén. de Thér.*, 1936, pp. 349-358.
221. MEERSON I. S. et L. W. DEMIDOWA. — XXI. Ueber die dominierende Rolle der milz beim chemotherapeutischen effect. *Zeitschr. f. Immunitätsf* ; T. LXXXI, 12 Janv. 1934, p. 286. (*in Bull. Inst. Pasteur*, 1935, T. 34, p. 497).
222. MELE. — Utilité de la ponction de rate. *Thèse de Méd.*, Alger, 1925.
223. MERKLEN, ADNOT et Mle LE BRETON. — Les globulines. *C. R. Acad. des Sciences*, 1931, T. CXCI, p. 1053.
224. MERKLEN et L. ISRAEL. — Un cas de Kala-Azar chinois, leishmanioses cutanées de formes variées. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1 Mars 1935, p. 352.
225. METZER H. — Recherches sur la constitution des protides du sérum à l'état normal et pathologique. *Thèse Méd.*, Strasbourg 1932.
226. MONGE J., GIRAUD P. et MONGE F. — Deux nouveaux cas de Kala-Azar autochtones de l'adulte. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Avril 1937, pp. 274-279.

227. MOURRUT R., et ROUVIERE R. — Un premier cas de leishmaniose autochtone de l'adulte dans la région Bitéroise. *Montpellier Méd.*, Avril 1937, pp. 154-159.
228. MOUGEOT Y. — La leishmaniose viscérale du chien. *Thèse vét.*, Toulouse, 1934.
229. NAPIER S. Ev. et HALDAR K. C. — The cure rate in Kala-Azar. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 28 Mars 1927, pp. 187-197.
230. NAPIER S. Ev. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Mars 1927, pp. 181-187.
231. NAPIER S. Ev. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Aminostiburée. An analysis of the treatment of 52 cas. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Mars 1928, pp. 141-149.
232. NAPIER S. Ev. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Part IV. Uréastibamine. An analysis of the treatment in 70 consécutives cases. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Oct. 1928, pp. 901-970.
233. NAPIER S. Ev. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Part V. Stibamine glucoside (Néostam). An analysis of the treatment in 57 consécutives cases. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Oct. 1928, pp. 911-919.
234. NAPIER S. Ev. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Part II. N° 693 (Von Heyden) ; an analysis of results of the treatment in the first 61 cases. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 1927, T. 15, pp. 181-186.
235. NAPIER S. Ev. et M. N. MULLICK. — The intensive treatment of Kala-Azar. *Calcutta School of Trop. Méd. and Hyg.*, App. B, 1929, pp. 147-150.
236. NAPIER S. Ev. et HALDAR. — A case of induced polyleuciocythoemia. *Ind. Méd. Gaz.*, Juil. 1929, vol. 64 n° 7, pp. 282-285.

237. NAPIER S. Ev. — The traitement of post-Kala-Azar dermal leishmaniasis. *Calc. School of Trop. Méd. and Hyg.* 1930, App. B, pp. 247-258.
238. NAPIER S. Ev. et DAS GUPTA. — A clinical study of post-Kala-Azar dermal leishmaniasis. *Calc. School of Trop. Méd. and Hyg.* 1930, App. B, pp. 159-182.
239. NAPIER S. Ev. and SEN. — An investigation to decide the suitable dilutions for the performance of the Antimony test in Kala-Azar. *Cal. School of Trop. Méd. and Hyg.*, 1930, App. B, p. 1015.
240. NAPIER. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Part VII : a comparison of résultats with différent compounds. *Ind. Jl of Méd. Res.*, Juin 1932, pp. 705-717.
241. NAPIER. — The pentavalent compounds of Antimony in the treatment of Kala-Azar. Part VII : Néostibosan : diéthyl-amine paraamine étyle stibiate. 254 cases. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Juin 1932, pp. 719-738.
242. NAPIER S. Ev. et KRISHMAN. — Cytological studies of the blood and tissues of Kala-Azar and associated conditions. *Calc. School of Trop. Méd. and Hyg.*, 1933, App. B, pp. 79-96.
243. NAPIER S. Ev. et DAS GUPTA. — Further clinical observations on post-Kala-Azar dermal leishmaniosis. *Calc. School of Trop. Méd. and Hyg.*, 1934, app. B, pp. 37-67.
244. NAPIER S. Ev. — The clinical testing of anti-Kala-Azar drugs and a new soluble antimony compounds. *Festschrift Bernhard Nocht*, 1937, pp. 368-376.
245. NATTAN - LARRIER. — Les cirrhoses hépatiques du Kala-Azar. *Bull. Ac. de Méd.*, Mai 1918, p. 402.
246. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Une méthode de diagnostic de la leishmaniose viscérale. *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, T. CXIII, p. 1489.
247. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Diagnostic des injections leishmaniennes par la formol-stibosane-réaction. *C. R. Soc. de Biol.*, Juin 1934, T. CXVI, p. 492.

248. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Sur le séro-diagnostic de la leishmaniose viscérale. *C. R. Soc. de Biol.* 1934, T. CXV, p. 266.
249. NATTAN - LARRIER, NOUGES et GRIMARD - RICHARD. — Action de l'ultrafiltration sur certaines réactions des sérums leishmaniens. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. CXVI, p. 585.
250. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Action de certains composés organiques d'antimoine sur les sérums leishmaniens. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. CXVI, p. 716.
251. NATTAN - LARRIER, GRIMARD - RICHARD et S. NOUGES. — Action de certains acides organiques sur le sérum leishmanien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. CXVI, p. 802.
252. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Diagnostic des infections leishmaniennes par l'acido-gélification des sérums. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, T. CXVI, p. 920.
253. NATTAN - LARRIER et GRIMARD - RICHARD. — Etude comparative de trois procédés destinés au diagnostic sérologique du Kala-Azar; *Bul. Soc. Path. Exot.* Juil. 1935, T. 28, pp. 658-665.
254. NICAUD P., M. LAUDAT, M. BOLGERT et P. BRETON. — Kala-Azar autochtone chez un adolescent. Diagnostic tardif par les ponctions spléniques et sternales. Très grosse augmentation du taux des protéines sanguins, des globulines et de l'euglobuline. Longue persistance du syndrome humoral. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 Mai 1938, p. 770.
255. NICOLLE et MANCEAUX. — La ponction du foie et l'examen du sang périphérique comme moyen de diagnostic du Kala-Azar infantile ou expérimental, pendant la vie. *Recherches sur le Kala-Azar infantile entreprises à l'Inst. Pasteur de Tunis.* 1908.
256. NICOLLE. — Le Kala-Azar infantile. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, Mai-Juin 1909, pp. 361-441.

257. NICOLLE. — Chronique du Kala-Azar. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1921, 1922, 1923 et an. suivantes.
258. NICOLLE. — Dernières lignes personnelles. *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 1936, n° 1.
259. NOBECOURT, DUMAS et PRETET. — Un cas de Kala-Azar contracté à Toulon et s'étant manifesté à Paris après une période latente de 14 mois. *Arch. de Méd. des Enfants*, Mai 1934, pp. 283-287. *Soc. de Péd. Paris*, Janvier 1935, p. 88.
260. OGIER et KHON-ABREST. — *Traité de chimie toxicologiques*. Doin Edt., 1924.
261. D'ELSINITZ, DAUMAS, LIOTARD et PUECH. — Quatre cas de Kala-Azar d'origine Française. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 Janvier 1925, p. 255.
262. D'ELSINITZ. — La splénectomie doit-elle être envisagée comme mode de traitement du Kala-Azar autochtone. *C. R. du Congrès français de Méd. de Paris*, 1927.
263. D'ELSINITZ. — Les éléments diagnostiques du Kala-Azar méditerranéen. *Presse Méd.*, 11 Mai 1932, p. 756.
264. D'ELSINITZ. — Les agents thérapeutiques du Kala-Azar méditerranéen. *Presse Méd.*, 25 Mai 1932, p. 832.
265. D'ELSINITZ et LIOTARD. — Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale à propos d'un cas de Kala-Azar méditerranéen de l'adulte suivi de guérison. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 29 Janvier 1932, p. 126.
266. D'ELSINITZ. — *Le diagnostic et le traitement du Kala-Azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte*. Méd. et Chir. Prat., Masson, 1932.
267. D'ELSINITZ et M^{le} GAUTSCHI. — Un nouveau cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte rapidement guéri par le traitement stibié. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 Mars 1933, p. 344.

268. D'ÆLSNITZ et FAURE-BRAC. — Le dépistage du Kala-Azar. *Bull. Acad. de Méd.*, 28 Février 1933.
269. D'ÆLSNITZ et CARCOPINO. — Effets favorables de l'uréastibamine dans le traitement des formes stibio-résistantes du Kala-Azar. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 Oct. 1933, p. 1171.
270. D'ÆLSNITZ et CARCOPINO. — Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte avec production d'acite au cours du traitement stibié. Guérison par l'uréastibamine. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 1165.
271. D'ÆLSNITZ. — Le Kala-Azar met-il les sujets atteints en état d'anergie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 Mars 1934.
272. D'ÆLSNITZ. — Valeur sémiologique des manifestations ganglionnaires et spécialement des adénites épitrochléennes du Kala-Azar. *Bull. Acad. de Méd.*, 8 Mai 1934.
273. D'ÆLSNITZ et RONCHESE. — Valeur et sensibilité de la réaction de Chopra pour le diagnostic du Kala-l'enfant et de l'adulte *Jour. Méd. Français*, Nov. 1934.
274. D'ÆLSNITZ et RONCHESE. — Diagnostic clinique, biologique et traitement du Kala-Azar autochtone de l'enfant et de l'adulte *Jour. Méd. Français*, Nov. 1934.
275. D'ÆLSNITZ et CARCOPINO. — Qpelques notions diagnostiques et thérapeutiques déduites de 13 années d'observations du Kala-Azar. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, Décembre 1934, pp. 636-642.
276. D'ÆLSNITZ et RONCHESE. — Nécessité d'une technique et d'une interprétation précise de la réaction de Chopra pour le diagnostic du Kala-Azar. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, Octobre 1934, p. 1320.
277. D'ÆLSNITZ. — Les similitudes et les dissemblances du Kala-Azar autochtone de l'enfant et de l'adulte. *Bul. Acad. de Méd.*, 21 Mai 1935.
278. D'ÆLSNITZ, BONNET et RAYBAUT. — Observation d'un adolescent atteint de Kala-Azar et porteur de volumineuses adénites épitrochléennes. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 Janvier 1935, p. 70.

279. D'ĒLSNITZ, GALAVIELLE et RAYBAUT. Kala-Azar autochtone chez un jeune soldat, Stibio-résistance. Guérison par un traitement stibié intensif. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 Mars 1935, p. 428.
280. D'ĒLSNITZ. — Ce que les praticiens doivent savoir actuellement du Kala-Azar autochtone de l'enfant et de l'adulte. *Paris Médical*, 1 Juin 1935.
281. D'ĒLSNITZ. — Le Kala-Azar de l'enfant et de l'adulte. Les acquisitions récentes du diagnostic clinique. *Presse Méd.*, 2 Janvier 1936.
282. D'ĒLSNITZ., RONCHESE et FAURE-BRAC. — Le Kala-Azar autochtone. Acquisitions récentes du diagnostic biologique. *Presse Méd.*, 15 Janvier 1936.
283. D'ĒLSNITZ, VIAN et BARBE. — Gros ventre, aménorrhée et masque pigmentaire chez une jeune femme atteinte du Kala-Azar autochtone. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 Janvier 1937.
284. D'ĒLSNITZ, SAURIN, RAIBAUDI et DANIEL. — Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar de l'adulte. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 Mars 1939, n° 7, pp. 316-321.
285. D'ĒLSNITZ. — Le traitement d'attaque du Kala-Azar. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6 Mars 1939, n° 7, pp. 321-324.
286. OLMER J. — Le Kala-Azar de l'adulte. *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 9 Octobre 1931, p. 1506.
287. OLMER J. et OLMER D. — Le Kala-Azar autochtone de l'adulte. *Presse Méd.*, 8 Mars 1933.
288. PARROT L. et LESTOQUARD F. — Sur quelques détails de la structure des leishmanies. *Arch. Inst. Pasteur Alger*. Décembre 1925, T. III, pp. 327-332.
289. PARROT L., DONATIEN et LESTOQUARD. — L'étiologie des leishmanioses. *Algérie Méd.*, Avril 1932, pp. 138-163.
290. PEHU et BERTOYE. — Trois cas non méditerranéen du Kala-Azar infantile autochtone. *Acad. de Méd.* 16 Nov. 1937.

291. PIERI J. et D. LENA. — Leishmaniose infantile. Sur un cas observé en Corse. *Soc. Méd. des Hôp.*, 24 Novembre 1933, p. 1402.
292. PIERRI. — Deux Kala-Azar de l'adulte à évolution chronique. *Marseille Méd.*, Octobre 1935, pp. 453-463. *Soc. Méd. des Hôp.*, 28 Juin 1935, p. 1122.
293. PIERRI, SARDOU et BOUDOURESQUES. — Réflexions à propos d'un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte. Traitement par les produits stibiés. Guérison. *Soc. Path. Exot.*, 9 Février 1938, p. 91.
294. PIETTRE et VILA. — Sur quelques propriétés de la sérine. *C. R. Acad. des Sciences*, 14 Juin 1920, p. 371.
295. PIETTRE et VILA. — Sur la séparation des protéines du sérum. *C. R. Acad. des Sciences*, 1920, p. 1466.
296. PIGOURY. — Réviviscence des lésions cutanées ou ecthyma stibié au cours du traitement de la leishmaniose par les antimoniaux. *C. R. Soc. Biologie*, 1938, 15 Janvier, pp. 105-109.
297. PITTALUGA G. — La ponction de rate comme moyen d'exploration aux fins de diagnostic. *Rev. Méd. Franç.*, 7 Janvier 1935. pp. 51-54.
298. PLAZY, MERCANDIER et GERMAIN. — Un cas de Kala-Azar de l'adulte observé à Toulon. *Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 3 Juillet 1931.
299. POINSO — La forme hépatique du Kala-Azar infantile. *Arch. de Méd. des Enfants*, Octobre 1932.
300. POINSO et COUGNY. — Un nouveau cas de Kala-Azar autochtone chez l'adulte. (Diagnostic sérologique, guérison par le traitement stibié). *Soc. Méd. des Hôp.*, 4 Février 1938, p. 239.
301. PUECH Ch. M. A. — Etudes des albumines du sérum et recherches sur les modifications de leur taux dans les maladies par la viscométrie et la réfractométrie. *Thèse Montpellier* 1924.
302. RAMZI SALAH. — Traitement de la schistosomiase par l'antimoine. *Thèse Méd.*, Montpellier 1937.

303. RANÇON M. — Kala-Azar. Contribution à l'étude médicale. *Thèse Alger* 1913.
304. RATHERY F., DÉROT M. et M. CONTE. — Un cas de Kala-Azar chronique de l'adulte. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 Févr. 1935, p. 335.
305. RAVINA. — Les injections intra-veineuses d'adrénaline dans le traitement du paludisme et du Kala-Azar. *Presse Méd.*, 13 Janv. 1937.
306. RAY. — The globulin content of the sérum in Kala-Azar. *Ind. Méd. Gaz.*, vol. 59, pp. 387-391.
307. RAYBAUT A. — Le Kala-Azar autochtone de l'adulte. Diagnostic clinique et biologique. Son traitement. *Thèse Paris*, 1935.
308. RENAULT J., MONNIER-VINARD et GENDRON. — Kala-Azar infantile d'origine française guéri par l'acétyl p. aminophényl stibinate de soude (Stibényl). *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1 Déce. 1922, pp. 1624-1632.
309. ROEHL W. — Chémothérapie investigations with Antimony préparations in the expérimental Kala-Azar of the Hamster. *Ind. Méd. Gaz.*, 1929, Oct., vol. 64, n° 10, pp. 563-564. (*Res. in Trop. Des. Bull.*, 1930, vol. 27, p. 93.)
310. ROMARY A. — Le Kala-Azar méditerranéen de l'adulte. *Thèse Marseille*, 1937.
311. ROUSLACROIX, CIAUDO et LAMBROSO. — A propos des réactions sérologiques de la leishmaniose positives en dehors de celle-ci. *Marseille Méd.*, 1936, pp. 114-119.
312. ROZIER. — Contribution à l'étude et au traitement de la leishmaniose canine en France. *Thèse vétérinaire*, Lyon, 1926.
313. ROW R. — Agglutination in leishmanias. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, 1931, pp. 641-647.
314. SACEGHEM R. Van. — Le traitement de la trypanosomiase animale au laboratoire vétérinaire de Kisenyi. *Bull. Agricole Congo Belge*, Déc. 1935, p. 476. (*Res. in Bull. Inst. Pasteur*, Juil. 1938, p. 726.)

315. SANDOR. — Contribution au problème des protéïdes.
Thèse sciences Paris, 1933.
316. SARRAIHLE. — Diagnostique biologique du Kala-Azar.
Recherches de laboratoire. *Rev. Col. Méd. et Chirurgicale*, 15 Avr. 1935.
317. SARRADOU P. — Le Kala-Azar. Etude clinique. *Gaz. des Hôp.*, 15 Sept. 1934, p. 1309.
318. SARTORY A., R. SARTORY, G. HUFSCMIDT et J. MEYER. — Contribution à l'étude du métabolisme protido-lipidique dans les maladies infectieuses. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 16 Juin 1936, T. 18, p. 1179.
319. SCHEIDER G. — La ponction médullaire du sternum, procédé de diagnostic précoce du Kala-Azar infantile. *Presse Méd.*, 30 Juin 1934.
320. SCHMIDT H. — On Fouadin (Néoantimosan). *Arch. f. Schifs u. Trop. Hyg.* 1931, T. 35, pp. 70-79.
321. SCHMIDT H. — Contribution à l'étude comparée des éléments chimiques thérapeutiquement efficaces. *Méd. et Chimie*, 1933, pp. 109-122.
322. SCHNITZER R. — Détermination de « l'avidité » de quelques nouveaux produits arsénobenzoliques (Myo-Salvarsan, Solu-Salvarsan), *Méd. et Chimie*, 1934, T. II, pp. 255-264. (Bayer Edit.)
323. SEGUY et DE TESSIER. — Du danger de la ponction de rate au cours des leishmanioses. *Rev. Gén. de Clin. et Thér.*, 2 Janv. 1932. *Jour. des Prat.*, 2 Janv. 1932. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 10 Nov. 1931.
324. SEN. — The value of éosinophilia in the treatment of Kala-Azar. *Calc. Méd. Jl.*, Oct. 1930, vol. 25, n° 4, pp. 160-166. (Res. in *Trop. Des. Bull.*, 1935.)
325. SEN. — The antimony test with séra others thathose of Kala-Azar. *Malayan Méd. Jl.* Mars 1932, vol. 7, n° 1, pp. 13-15. (Res. in *Trop. Des. Bull.* 1932.)
326. SENEVET G. — Sur la fréquence de la leishmaniose canine à Alger et ses variations saisonnières. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 14 Févr. 1912, n° 2, T. V, pp. 89-90.

327. SERGENT Ed., L. PARROT, A DONATIEN et F. LES-TOQUARD. — Revue historique du problème de la transmission des leishmanioses. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, 1933. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 9 Févr. 1933.
328. SEZARY et BOLGERT. — La posologie de l'Anthiomaline. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 Mars 1935.
329. SHORT H. E. et CHIRANDJI LAL. — The finding of parasites in the périphéral blood of Kala-Azar cases, by direct microscopical examination. *Ind. Jl. of Méd. Res.*, Mai 1927, pp. 529-539.
330. SHORT H. E. et SWAMINATH. — A brief résumé of récent Kala-Azar reséarch with spécial références to India. *Ind. Jl. of Méd. Res.* 23 Mars 1928, pp. 203-219.
331. SHORT H. E. et CRAIGHEAD. — The diagnosis of Kala-Azar by the uréastibamine tets. *Ind. Jl. of Méd. Res.* 31 Juil. 1929, pp. 907-911.
332. SHORT H. E. — Travaux sur le Kala-Azar dans l'Inde pendant ces trois dernières années. *Off. Intern. d'Hyg. Publ.*, Mai 1938, n° 11.
333. SMYLY H. J. and C. W. YOUNG. — The expérimental transmission of leishmaniosis to animal. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Méd.*, 1924, p. 354.
334. SMYLY. J. — Chémothérapie of expérimental leishmaniosis in Hamsters. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. and Hyg.* 1926, p. 104.
335. SPYROPOULOS et VARANGOULIS. — Sur 28 cas de leishmaniose infantile. *Arch. de Méd. des Enfants*. Juil. 1932, n° 7.
336. STRUTTERS, CHANG L. C. and CHIEN. — Antimony in treatment of Kala-Azar and is toxic effect. *Chinèse Méd. Jl.*, Nov.-Déc. 1933, vol. 47, pp. 1421-1432.
337. STRUTTERS and L. C. LIN. — The treatment of Kala-Azar with Solustibosan, a new antimony compound. *Chinèse Méd. Jl.*, Sept. 1937, vol. 52, n° 3, pp. 335-338.

338. TAREJEW E. et GOUTAEVA A. — Les protéines du plasma sanguin dans la fièvre ondulante. *Soc. Path. Exot.*, 6 Avr. 1938, p. 273.
339. TIFFENEAU M. — *Abrégé de pharmacologie*. Vigot Fr., Paris, 1934, p. 142.
340. Mlle TISSIER. — Etude sur l'élimination urinaire de l'antimoine, en particulier de l'antimoine contenu dans l'antimoniothiomalate de lithium. *Rev. de Méd. et d'Hyg. Trop.* Mai-Juin 1935.
341. TRENTZ F. — La réaction de Henry dans la leishmanose canine expérimentale. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1932, T. XXV, p. 230.
342. TRENTZ F. et Mlle JARDON. — Les protides du sérum de la réaction de Henry dans la trypanosomiase expérimentale. *Bull. Path. Exot.*, 8 Mars 1933, n° 3.
343. TRENTZ. — Sur les différences qualitatives qui existent entre les euglobulines du sérum des paludéens et les euglobulines du sérum normal dans leurs rapports avec la sérofloculation de Henry. *C. R. Soc. Biol. Alger*, 24 Janv. 1935, T. 118, p. 1076.
344. TRENTZ. — Des relations qui existent entre les euglobulines et la surfloculation du sérum dans l'eau distillée. *C. R. Soc. Biol.*, 28 Fév. 1935, p. 1332.
345. TRENTZ. — Le rôle du système réticulo-endothélial dans le mécanisme de la sérofloculation de Henry. *Bull. Soc. de Path. Exot.* 13 Mars 1935, p. 704.
346. TRENTZ. — Etudes expérimentales sur le rôle des euglobulines dans le mécanisme de la mélanofloculation de Henry. *Arch. Inst. Pasteur Algérie*, T. XIII, n° 4, Déc. 1935, p. 513.
347. TZANCK. — *Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris*. Fév. 1938, p. 268. *Bull. Acad. Méd. de Paris*, Mars 1938, pp. 257-263, Avril 1938, p. 609. *Progrès Méd.* Avril 1938, pp. 642-647.
348. ULENHUT and co-workers. — Chémotherapeutische Antimonstudien. *Arc. f. Schiffs u. Trop Hyg.* 1925, 29, p. 623.

349. ULENHUT and co-workers. — Ueber die Entwicklung der chemotherapie mit besonderer Bernecksichtigung der modernen Arsen-Antimon Behandlung. *Deutsche Méd. Wschr.* 1934, 81.
(Res. in Kikuth and Schmidt.)
350. VERDE M. — Il vallore della ferro réazzone di Aurrichio e Chieffi per la diagnosi della leishmaniosi infantile. *Pédiatria*, Août 1935, vol. 43, n° 8, pp. 894-904.
351. VIGNER A. — Le Kala-Azar autochtone vu à Paris. Etat actuel de la question. *Thèse Paris*, 1937.
352. WARTER J. et L. MANGENEY. — Kala-Azar infantile. *Strasbourg Méd.*, 15 Juin 1938, n° 17, pp. 225-227.
353. WECHSELBAUM W. — *Le traitement de la syphilis par le dioxydiamidoarsénobenzol*. Maloine 1911.
354. WEESE H. — The effect of some Antimony préparations on the circulation. *Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg.* 1931, T. 35, pp. 121-127.
355. WEESE H. — Important pharmaceutical aspects of solustibosan. *Chinése Méd. Jl.*, Sept. 1937, T. 52, pp. 421-424.
356. YATES T. M. — Diagnosis of viscéral leishmaniosis. *Chin. Méd. Jl.* Janv. 1931, n° 1.
357. YATES T. M. — « Ddt 561 » in the treatment of Kala-Azar. *Chin. Méd. Jl.*, Sept. 1937, vol. 2, n° 3, pp. 339-344.
358. ZUCARELLI. — Contribution à l'étude du Kala-Azar autochtone. *Thèse Montpellier*, 1923.
359. ZRODOWSKI et WOSSKRESSENKI. — Essais de séro-diagnostic et de l'analyse sérologique de la leishmaniose viscérale humaine et canine au moyen de la réaction de fixation de l'alexine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, Déc. 1930.

Table des Matières

	PAGES
Introduction	19
PREMIÈRE PARTIE : LE KALA-AZAR.	
CHAPITRE I. . GENERALITES.	
1° L'Extension du Kala-Azar	25
A. Historique et Géographie	25
B. Le Kala-Azar en Algérie	26
C. Epidémiologie	27
2. La Clinique	29
A. Symptomatologie	29
B. Complications	32
C. Formes Cliniques	33
3. Les lésions	34
A. Lésions macroscopiques	34
B. Lésions microscopiques	35
CHAPITRE II. : LE DIAGNOSTIC.	
1. Diagnostic de certitude : la présence de Leishmania-Donovani	37
A. Morphologie, coloration du parasite	37
B. Localisation du parasite	39
C. Recherche du parasite	40
— directe	41
— indirecte	46
2. Diagnostic de présomption : les modifications du sérum sanguin	47
A. Variations physico-chimiques du sérum	47
B. Procédés de séro-diagnostic	48
C. Réactions de floculation du sérum	49
D. Le syndrome protidique	58
3. Diagnostic Différentiel	68
DEUXIÈME PARTIE : LA MEDICATION ANTIMONIEE.	
CHAPITRE I. : LES DERIVES ANTIMONIES	
1. Introduction	73
2. L'Antimoine	74
3. Les dérivés stibiés employés dans le Kala-Azar	76

	PAGES
A. Les dérivés de l'Antimoine Trivalent	77
B. Les dérivés de l'Antimoine Pentavalent	79
4. Mode d'administration des produits stibiés	82
5. Posologie des sels d'Antimoine	84

CHAPITRE II. : LE CYCLE DE L'ANTIMOINE DANS L'ORGANISME.

1. Elimination	87
A. Etat de l'organisme	88
B. Mode d'administration	90
C. La composition du produit	90
D. Rythme des injections	92
2. L'Antimoine qui reste dans l'organisme	95
A. Quantité d'antimoine qui reste dans l'organisme	95
B. Son intérêt : la capacité antimonée	108
3. La toxicité	121
A. Pharmacodynamie de l'antimoine	122
B. Facteur de la toxicité	125

TROISIÈME PARTIE : EVOLUTION DU KALA-AZAR SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT.

CHAPITRE I. : LES TESTS DE GUERISONS	135
--	-----

A. Evolution habituelle d'un Kala-Azar traité ..	136
B. La guérison	137

CHAPITRE II. : LES TESTS DE CONDUITE THERAPEUTIQUE	141
--	-----

1. Tests parasitologiques	141
A. Disparition du parasite	141
B. Vitesse de disparition des parasites	142
C. Altérations des leishmanies	143
D. Localisations du parasite	144
2. Tests cliniques	147
A. Température	147
B. L.E.A. général	149
C. Splénomégalie	150
3. Tests hématologiques	150
4. Tests humoraux	153
A. Modifications du taux des protéines	154
B. Modifications des réactions de floculation ..	161
5. Tests d'intolérance, d'intoxication, de stibio-résistance	171
Valeur des signes morbides en tant que tests de guérison et tests de conduite thérapeutique	175

QUATRIÈME PARTIE : EXPERIMENTATION
THERAPEUTIQUE.

CHAPITRE I. : PRINCIPES DE LA CHIMIOOTHERAPIE

EXPERIMENTALE	181
Infestation de l'animal	182
Détermination de la toxicité	182
Détermination de la dose curative (Le coefficient thérapeutique)	182
Transposition des résultats à l'Homme	183

CHAPITRE II. : DONNEES EXPERIMENTALES DE LA

LEISHMANIOSEE VISCERALE	187
Leishmaniose canine	187
Le singe	190
Cobayes, rats, souris	190
Le Hamster	190

CHAPITRE III. . L'EXPERIMENTATION THERAPEU-
TIQUE DU KALA-AZAR

1. Ses difficultés	195
2. Ses facteurs thérapeutiques	197
A. La voie d'administration	197
B. La dose totale	198
Emétique de soude	198
Uréastibamine	200
Néostam	201
Néostibosan	201
Solustibosan	203
Conclusions	204
C. Durée du traitement, rythme des injections ..	207
Le malade	208
Le produit	209
Conclusions	219

CINQUIÈME PARTIE : CONDUITE DE LA CURE.

CHAPITRE I. : Kala-Azar de moyenne gravité	223
CHAPITRE II. : Déficience organique marquée	226
CHAPITRE III. : Stibio-intolérance	227
CHAPITRE IV. : Stibio-résistance	228
CONCLUSIONS	233
BIBLIOGRAPHIE	239

